

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO) en adultos con
insuficiencia respiratoria aguda grave**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Javier Muñoz González

Directores

Carlos Pérez de Oteyza
José Eugenio Guerrero Sanz

Madrid, 2014



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

***Oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO) en adultos con
insuficiencia respiratoria aguda grave***

JAVIER MUÑOZ GONZÁLEZ

Dirigida por

***Dr. D. Carlos Pérez de Oteyza
Profesor Titular
Departamento de Medicina
Universidad Complutense de Madrid***

***Dr. D. José Eugenio Guerrero Sanz
Profesor Asociado
Departamento de Medicina
Universidad Complutense de Madrid***

A mi familia

Agradecimientos

A los directores de esta Tesis, Dres. José Eugenio Guerrero Sanz y Carlos Pérez de Oteyza por su trabajo, orientación y dedicación

A Doña María Jesús Tomey Soria por su inestimable y desinteresado trabajo y por el tiempo que hemos dedicado a aprender juntos. Sin su colaboración simplemente hubiera sido imposible.

A D. Santiago Sabell Stewart-Howie y a D. Antonio Morales Oteros por su dedicación y esfuerzo ; por su capacidad de trabajo en grupo; por su deseo de aprender y colaborar.

A la Dra. Patricia Santa Teresa Zamarro por su impagable implicación y sus consejos; por sobreponerse y saber disociar los problemas laborales de la labor médica.

Al Dr. Pablo García Olivares por inestimable colaboración y su estimulante impulso investigador, mantenidos con firmeza en momentos también complicados.

A todo el personal de la UCI, que ha demostrado su capacidad de incorporarse generosamente a un trabajo muy complejo en tiempos difíciles.

Al Dr. Rafael Bañares Cañizares, por su sincera amistad, colaboración y orientación

No cojas la cuchara con la mano izquierda.
 No pongas los codos en la mesa.
 Dobla bien la servilleta.
 Eso, para empezar.

Extraiga la raíz cuadrada de tres mil trescientos trece.
 ¿Dónde está Tanganika? ¿Qué año nació Cervantes?
 Le pondré un cero en conducta si habla con su compañero.
 Eso, para seguir.

¿Le parece a usted correcto que un ingeniero haga versos?
 La cultura es un adorno y el negocio es el negocio.
 Si sigues con esa chica te cerraremos las puertas.
 Eso, para vivir.

No seas tan loco. Sé educado. Sé correcto.
 No bebas. No fumes. No tosas. No respire.
 ¡Ay, sí, no respirar! Dar el no a todos los nos.
 Y descansar: morir.

Biografía, Gabriel Celaya

Índice

<i>Abreviaturas</i>	7
<i>Informes y Valoraciones</i>	8
<i>Abstract</i>	13
<i>Introducción</i>	
Consideraciones generales.....	16
Breve resumen de los fundamentos técnicos de la ECMO.....	18
Hipótesis y Objetivos.....	24
<i>Material y Métodos</i>	
Estudio Observacional.....	25
Estudio caso-control.....	26
Estudio de cohortes.....	26
Selección de controles.....	26
Análisis estadístico.....	26
<i>Resultados</i>	
1. Resumen de los casos clínicos en los que se aplicó ECMO.....	28
2. Estudio caso-control.....	47
- Descripción de la Cohorte.....	47
- Análisis caso-control.....	50
<i>Discusión</i>	
Aspectos Generales.....	53
Evolución histórica de la ECMO en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda	57
1. Primeros pasos en la oxigenación con membrana extracorpórea : el desarrollo de la técnica y el primer gran fracaso en un ensayo clínico en adultos con insuficiencia respiratoria.....	57
2. La consolidación como una técnica esencialmente aplicable a neonatos.....	59

3. Reconsideración de la ECMO para niños mayores y adultos	62
4. El fracaso del segundo ensayo clínico en adultos.....	63
5. El uso de la ECMO en adultos en el final del siglo XX y principios del XXI, hasta los resultados del ensayo clínico CESAR y la epidemia de gripe A (H1N1).....	65
6. El registro ELSO en adultos con insuficiencia respiratoria aguda grave.....	67
7. El ensayo CESAR.....	71
8. La pandemia de Gripe A (H1N1) y la ECMO.....	77
9. La ECMO en España.....	80
<i>Nuestra cohorte y estudio caso-control.....</i>	<i>83</i>
<i>¿Existen razones para el cambio de opinión sobre la ECMO en adultos con insuficiencia respiratoria, y debe ya ser incluida en nuestro arsenal terapéutico?.....</i>	<i>85</i>
a) Razones para dudar sobre la implantación de un programa de ECMO en adultos con insuficiencia respiratoria.....	85
b) Razones para incluir la ECMO en adultos con insuficiencia respiratoria en un hospital terciario.....	91
<i>Implementación de nuevas prácticas: Teoría y práctica. Enseñanzas derivadas de la revisión de la literatura e implicaciones en nuestro programa de ECMO.....</i>	<i>109</i>
<i>Conclusiones.....</i>	<i>115</i>
<i>Bibliografía.....</i>	<i>117</i>
<i>Anexos</i>	
<i>Anexo I. Protocolo de ECMO de la UCI del HGUGM.....</i>	<i>131</i>
<i>Anexo II. Escalas de gravedad.....</i>	<i>193</i>

ABREVIATURAS

AVAC	Año de vida ajustado por calidad
CESAR	Ensayo “ <i>Conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure</i> ”
ECMO	Oxigenación mediante membrana extracorpórea
ECMO-VA	Oxigenación mediante membrana extracorpórea – Sistema veno-arterial
ECMO-VV	Oxigenación mediante membrana extracorpórea – Sistema veno-venoso
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FEVI	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno
HFVVC	Hemofiltración veno-venosa continua
HUGUM	Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”
iLA	interventional Lung Assist membrane ventilator
NIH	National Institutes of Health
NO	Óxido nítrico
PCR	Parada cardiorrespiratoria
PEEP	Presión positiva tele-espiratoria en la vía aérea
PET-TC	Tomografía computerizada con emisión de positrones
QALYs	Quality-adjusted life-years
SDRA	Síndrome de <i>distress</i> respiratorio agudo
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
TGI	Insuflación traqueal de gas
VAFO	Ventilación por oscilación a alta frecuencia
VM	Ventilación mecánica

INFORME DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS	
Nombre DR. D. CARLOS PÉREZ DE STEYLA	D.N.I. 5104 282411
Centro FACULTAD MEDICINA, DPTO. MEDICINA (H. GREGORIO MARAÑÓN)	
Nombre DR. D. JOSÉ EUGENIO GUERRERO SANZ	D.N.I. 5027 8151J
Centro FACULTAD MEDICINA, DPTO. MEDICINA (H. GREGORIO MARAÑÓN)	
Nombre	D.N.I.
Centro	

EVALUADORES ESPECIALISTAS EN LA MATERIA	
Nombre DR. JESÚS MILLÁN NUÑEZ-CORTES	D.N.I. 258401-L
Centro FAC. MEDICINA / DPTO. MEDICINA (INTERNO)	
Nombre DRA. M ^{te} LUISA GÓMEZ-LUS CENTELLES	D.N.I. 17.708.569-H
Centro FAC. MEDICINA / DPTO. MEDICINA (EXTERNO)	

APROBACIÓN DEL DEPARTAMENTO/COMISIÓN RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO (3)					
<p>A la vista de los informes emitidos por los Directores de la Tesis, así como los informes de los especialistas indicados en los apartados anteriores, se autoriza la admisión a trámite de la Tesis Doctoral, enviándose a esa Comisión de Doctorado, para la designación y nombramiento del Tribunal, dando conformidad a la siguiente documentación que se adjunta:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Informe del cumplimiento de los criterios establecidos para garantizar la calidad de la tesis. * Informes favorables de los especialistas indicados. * Informe del Director/res de la Tesis Doctoral. * Informes de idoneidad de cada uno de los miembros del tribunal de la propuesta realizada. 					
<p>Fecha <u>10/10/13</u></p>	<p>Secretario Departamento de Medicina Prof. D. Luis Collado Yurrita Fdo: <u>DIRECTOR DEPARTAMENTO</u></p>				
<p>Este apartado únicamente deberá cumplimentarse cuando corresponda</p> <table border="0"> <tr> <td>FORMATO PUBLICACIONES</td> <td>AUTORIZACIÓN PRESENTACIÓN EN OTRO IDIOMA</td> </tr> <tr> <td>MENTIÓN EUROPEA</td> <td>SE AUTORIZA LA ACTUACIÓN DE VOCALES (MÁXIMO 2) POR VIDEOCONFERENCIA</td> </tr> </table> <p>Conforme: _____ Fdo: _____</p>		FORMATO PUBLICACIONES	AUTORIZACIÓN PRESENTACIÓN EN OTRO IDIOMA	MENTIÓN EUROPEA	SE AUTORIZA LA ACTUACIÓN DE VOCALES (MÁXIMO 2) POR VIDEOCONFERENCIA
FORMATO PUBLICACIONES	AUTORIZACIÓN PRESENTACIÓN EN OTRO IDIOMA				
MENTIÓN EUROPEA	SE AUTORIZA LA ACTUACIÓN DE VOCALES (MÁXIMO 2) POR VIDEOCONFERENCIA				



Informe de los evaluadores especialistas en la materia de la Tesis Doctoral para su admisión a trámite (Artº 4.9 b) y 4.9 c) de la Normativa de desarrollo de los artículos 21 y 22 del R.D. 1393/2007.

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Javier Muñoz González
Título de la Tesis	Oxigenador de membrana extracorporea (ECMO) en adultos con insuficiencia respiratoria aguda grave
Facultad o Centro	Medicina

DATOS DEL EVALUADOR			
Nombre	Mª Luisa Gómez del Contelles		
Centro	Facultad de Medicina		
D.N.I.	17.708.569-H		
Deberá indicarse si es interno o Externo al programa de posgrado	<input checked="" type="checkbox"/> Interno (táchese lo que proceda)	<input type="checkbox"/> Externo (táchese lo que proceda)	

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME RAZONADO:

(continuar en el reverso o adjuntar cuantas hojas adicionales considere oportuno)

El presente trabajo sobre la estrategia de ventilación pulmonar protectora mediante bajos volúmenes cumple todas las condiciones para optar al grado de Doctor.

Madrid, a 10 de Octubre de 2013

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al responsable del Programa de Doctorado para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral (artº 4.13 de la Normativa de desarrollo de los artículos 21 y 22 del R.D. 1393/2007).



Informe de los evaluadores especialistas en la materia de la Tesis Doctoral para su admisión a trámite (Artº 4.9 b) y 4.9 c) de la Normativa de desarrollo de los artículos 21 y 22 del R.D. 1393/2007.

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Javier Muñoz Jordalet
Título de la Tesis	Oxigenados de membrana excepcional (ECMO) en adultos - -
Facultad o Centro	Medicina

DATOS DEL EVALUADOR		
Nombre	Javier Millán Muñoz - Casta	
Centro	Fac. Medicina	
D.N.I.	258407-L	
Deberá indicarse si es interno o Externo al programa de posgrado	Interno (táchese lo que proceda)	Externo (táchese lo que proceda)

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	x			
Definición Objetivos	x			
Metodología	x			
Relevancia Resultados	x			
Discusión / Conclusiones	x			

INFORME RAZONADO:

(continuar en el reverso o adjuntar cuantas hojas adicionales considere oportuno)

Madrid, a

25 septiembre 2013

Fdo.:

[Firma manuscrita]

Este impreso deberá entregarse al responsable del Programa de Doctorado para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral (artº 4.13 de la Normativa de desarrollo de los artículos 21 y 22 del R.D. 1393/2007).



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	JAVIER MUÑOZ GONZÁLEZ
Título de la Tesis	OXIGENADOR DE MEMBRANA EXTRACOPÓREA (ECMO) EN ADULTOS CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA GRAVE
Facultad o Centro	FACULTAD DE MEDICINA - DEPARTAMENTO DE MEDICINA

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	CARLOS ANTONIO PÉREZ DE OTEYZA
Centro al que pertenece y dirección	Departamento de Medicina de la Universidad Complutense Servicio de Medicina Interna A - área 4.400 MQ Hospital General Universitario Gregorio Marañón C/ Doctor Esquerdo, 46; 28007 Madrid
D.N.I./Pasaporte	51042824M
e-mail	cperezo@salud.madrid.org ; móvil 600 415 702

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	SI			
Definición Objetivos	SI			
Metodología	SI			
Relevancia Resultados	SI			
Discusión / Conclusiones	SI			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Se trata de un trabajo de investigación clínica original, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Gregorio Marañón por D. Javier Muñoz González, Jefe de Sección y Médico Especialista en Cuidados Intensivos. y Esta basado en su experiencia durante la atención a los pacientes con infección por Gripe A H1N1, que durante la epidemia de 2009-2010 desarrollaron neumonías bilaterales muy graves, con insuficiencia aguda respiratoria refractaria a la ventilación convencional.

El trabajo cumple los requisitos metodológicos científicos y llega a conclusiones relevantes, las cuales permiten establecer los criterios para indicar el empleo de la oxigenación con membrana extracorpórea en situaciones extremas frente a la ventilación asistida convencional. Por lo cual autorizo su presentación al trámite de lectura para optar al Grado de Doctor en Medicina.

Madrid, a 20 de Septiembre de 2013

Fdo.: Prof. Dr. C. Pérez de Oteyza

CARLOS PEREZ DE OTEYZA
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Javier Muñoz González
Título de la Tesis	Oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO) en adultos con insuficiencia respiratoria aguda grave.
Facultad o Centro	Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	José Eugenio Guerrero Sanz
Centro al que pertenece y dirección	Facultad de Medicina. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid
D.N.I./Pasaporte	50278151J
e-mail	jeguerrerosanz@gmail.com

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	xxx			
Definición Objetivos	xxx			
Metodología	xxx			
Relevancia Resultados	xxx			
Discusión / Conclusiones	xxx			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La tesis ha sido realizada bajo mi dirección, siendo muy original, estando perfectamente definidos los objetivos como la metodología.

La discusión muy actual, con unas conclusiones muy interesantes.

Madrid, a 26 de septiembre de 2013

Fdo.: *J. Guerrero Sanz*

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

Extracorporeal membrane oxygenator (ECMO) in adults with acute respiratory failure

ABSTRACT

In recent decades the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for life support in neonatal and pediatric intensive care units (ICU) has become a common practice in many specialist centers. However, the use of extracorporeal respiratory support systems in adults is considered an exceptional rescue treatment.

The use of ECMO in adults has remained confined to a few specialized centers, partly burdened by negative results in early clinical trials in addition to the high costs involved in the need for highly specific equipment and training. The recent trial "*Conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure*" (CESAR) has re-opened the possibility of a wider use of this treatment in adults having reported a 16% increase in long- term survival in a group treated with ECMO compared to another conventionally treated group. This, however, was at the expense of doubling the cost when compared to that generated by the conventional treatment group. The recent epidemic of influenza A (H1N1) has also contributed significantly to popularise this treatment.

In our Center we began using this technique in late 2009 in a patient with influenza A (H1N1) and which led us to develop a treatment program for adults. The aim of this study is to provide a description of the results of this program, evaluating the results using a case - control study comparing patients treated with ECMO with severe ARDS with a cohort of patients treated in the last seven years in our hospital. We then make a critical evaluation of the current situation of ECMO in adults with severe respiratory failure.

Hypothesis

We hypothesize that ECMO is an effective therapy in the treatment of severe respiratory failure in the adult, which complements and provides an alternative to conventional treatments that we applied to these patients. Consequently, treatment programs with ECMO for adults with severe acute respiratory failure should be developed.

Material and Methods

Observational Study. Description of 9 cases treated up to and including September 2012, from which clinical information has been prospectively collected since the implementation of the first adult ECMO in our hospital (Hospital General Universitario “Gregorio Marañón” de Madrid) in 2009.

Cohort Study. Patients admitted to our department from 2005-2011 who were diagnosed with ARDS, excluding cases in which ECMO was used. The source of this information is the database of our Intensive Care Unit, which is filled out prospectively on all patients admitted.

Case -Control Study. For matching ECMO treated cases with those patients with more severe ARDS that fulfill the following criteria: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ during the first week of evolution, plus at least one of the following: a) tracheal gas insufflation (TGI) , b) prone ventilation c) treatment with inhaled nitric oxide (NO).

Results

Adult patients with severe respiratory failure treated with ECMO (n=9). We have treated 9 patients. It was a young population (43.4 ± 14 years) with respiratory failure and a severe clinical situation ($\text{SOFA } 9.7 \pm 1.7$, $\text{PEEP } 13.3 \pm 4.7$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 62 \pm 6$; Compliance 15.2 ± 3.4). ECMO was initiated with a range of 2 to 38 days after starting mechanical ventilation (13.5 ± 13 days)

and maintained for 2 to 22 days ($9,4 \pm 7$ days). Seven of the patients developed ECMO related complications, in two cases with direct lethal consequences. Survival was 45% (4/9).

Cohort Study (n=145). From January 2005 to May 2011, 145 patients (2,5 % of those admitted to ICU) were diagnosed with ARDS, excluding those treated with ECMO. One hundred twenty-eight of them had pneumonia as the primary cause (88 %). The mortality of the cohort was 64%. Surviving patients were younger, had less ventilatory requirements and developed somewhat less late ARDS after being intubated. The duration of mechanical ventilation and ICU stay was significantly higher in survivors. The severity criteria deduced by ventilatory treatment complexity (need for ventilation in prone, TGI or the use of inhaled NO) showed a significant predictive value for mortality in both univariate and multivariate analysis (**OR 4.2, IC95 % 1.7-10.4**). The multivariate model also recognises as independent factors age (OR 1.05, 95% CI 1.02-1.09) and SOFA score (OR 1.19, 95% CI 1.06-1.35).

Case -Control Study (n=54+9). Control group mortality was 76% (41/54) compared with 56% (5/9) in the ECMO group (OR = 0.4, 95% CI 0.1 to 1.7, $p = 0.2$). In multivariate analysis, the use of ECMO is the main factor associated with survival (**OR 0.2, 95% CI 0.04 to 1.2, $p = 0.084$**).

Conclusions

Our results suggest that ECMO can provide improved survival in patients with acute respiratory failure as rescue therapy in severe cases. Our data also support the appropriateness of centralized care for at risk patients in specialized centers with experience in this technique.

Introducción

Consideraciones generales

A pesar de las mejoras de las técnicas ventilatorias, las estrategias de protección pulmonar y la aplicación de nuevos tratamientos de soporte, el síndrome de “*distress*” respiratorio agudo (SDRA) continúa asociándose a una alta mortalidad (1). Durante los últimos años, se han investigado una extensa cantidad de estrategias y medidas de tratamiento para este síndrome. Sin embargo, la única medida sobre la que existe un amplio consenso respecto a que es capaz de mejorar la supervivencia es la estrategia de ventilación pulmonar protectora mediante bajos volúmenes corrientes para reducir el daño pulmonar añadido por la propia ventilación mecánica (2,3).

El empleo de sistemas de asistencia respiratoria extracorpórea se considera en adultos un tratamiento de rescate de uso excepcional. Sin embargo, en las últimas décadas el uso de oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO) para soporte vital en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de neonatos y pacientes pediátricos se ha transformado en una práctica habitual en muchos centros especializados. Muchos hospitales infantiles de primer nivel disponen ya de su propio programa de soporte extracorpóreo para soporte vital del fallo cardiaco o pulmonar grave y refractario a otras líneas de tratamiento (4).

El uso de ECMO en adultos ha seguido un curso más complicado y se ha mantenido confinado a unos pocos centros especializados, lastrado en parte por los resultados negativos en los primeros ensayos clínicos realizados (5, 6) y por el elevado coste y la necesidad de un equipo altamente especializado y entrenado. El reciente ensayo “*Conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure*” (CESAR), en el que se han aleatorizado 180 enfermos (90 transferidos a un centro especializado

en ECMO y 90 mantenidos en otros centros con tratamiento convencional sin posibilidad de ECMO) ha reabierto la posibilidad de un uso más generalizado de este tratamiento en adultos (7), aunque no ha cerrado la polémica sobre la idoneidad de su uso (8). El ensayo CESAR, analizando los resultados por intención de tratamiento, ha informado de un incremento del 16% en la supervivencia a largo plazo en el grupo de ECMO, aunque esa mejora se produjo a expensas de un coste que duplicaba el generado por el grupo de tratamiento convencional. La reciente epidemia de gripe A (H1N1) también ha contribuido notablemente a popularizar este tratamiento (9,10).

En nuestro Centro comenzamos a utilizar esta técnica a finales de 2.009 en una paciente con gripe A (H1N1) y, a partir de ahí, con la autorización de la dirección del centro, desarrollamos un programa de tratamiento en adultos apoyándonos en la experiencia de los grupos experimentados de neonatólogos e intensivistas pediátricos de nuestro hospital. El objetivo de este trabajo es proporcionar una descripción de los resultados de este programa, evaluar los resultados mediante un estudio caso-control, comparando los enfermos tratados con ECMO con los SDRA más graves de la cohorte de enfermos tratados en los últimos siete años en nuestro hospital y, finalmente, realizar una evaluación crítica de la situación actual de la ECMO en adultos con insuficiencia respiratoria grave.

Breve resumen de los fundamentos técnicos de la ECMO

La ECMO consigue mantener el intercambio gaseoso mediante un oxigenador externo que asegura aporte de oxígeno y extracción adecuada de CO₂ reduciendo el daño ventilatorio sobreañadido a un sistema respiratorio ya lesionado por la enfermedad subyacente. La ECMO puede ser aplicada mediante un acceso veno-venoso (VV) o veno-arterial (VA). En ambos casos, parte de la volemia del enfermo es drenada mediante un circuito extracorpóreo hacia una bomba centrífuga que a su vez la impulsa hacia una membrana de oxigenación, generando un intercambio gaseoso sin necesidad de participación del circuito pulmonar. Así, mientras el paciente se encuentra en ECMO los parámetros ventilatorios pueden ser disminuidos muy por debajo de los requerimientos habituales para mantener la homeostasis y la función pulmonar, minimizando el daño inducido por la ventilación, a la vez que se mantiene la función del órgano.

En ECMO-VA, la volemia es drenada a partir de un vaso de gran calibre, normalmente la vena yugular o femoral, hacia una bomba que la impulsa hacia la membrana de oxigenación. Esta membrana permite la oxigenación de la hemoglobina y la extracción de CO₂. Posteriormente, la sangre es reintroducida en el sistema circulatorio a través de un acceso arterial carotideo o femoral después de una adecuada termorregulación (Fig. 1).

En ECMO-VV, tanto el acceso de salida como el de reentrada de la volemia se realiza a través de la canulación de venas centrales. Algunos sistemas pueden aplicarse mediante una única canulación venosa de dos luces. En la mayoría de los casos en los que el objetivo es el soporte de la función pulmonar se prefiere la ECMO-VV. Por otro lado, en aquellas situaciones en las que existe inestabilidad hemodinámica o disfunción ventricular derecha o izquierda la ECMO-VA permite el soporte tanto hemodinámico como pulmonar y sería la técnica de elección. Ambos sistemas, VV y VA, requieren anticoagulación completa para evitar la coagulación del

circuito, lo que constituye una desventaja por el elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas, particularmente en pacientes quirúrgicos.

Un sistema de ECMO se compone esquemáticamente de dos elementos clave: la bomba que permite la circulación de la sangre por el circuito y la membrana u oxigenador que permite el intercambio de gases. Los avances tecnológicos en la construcción y diseño de ambos elementos son constantes y pueden ser claves en la mejora de los resultados que puedan obtenerse con la ECMO en los próximos años. Actualmente, el empleo durante periodos prolongados de bombas de turbina presenta problemas en sí mismo, como la destrucción de elementos formes de la sangre y la hemólisis, el mantenimiento de la respuesta inflamatoria y la potenciación del riesgo de complicaciones hemorrágicas. Los diseños de las bombas son cada vez más evolucionados y eficaces. Por ejemplo, en algunos dispositivos de última generación la turbina tradicional es sustituida por un rotor en el que el elemento propulsor de la sangre se encuentra flotando mediante un sistema electromagnético que no emplea sellos ni rodamientos y minimiza el traumatismo sobre la sangre.

Las características de la membrana del oxigenador son igualmente importantes en los resultados de la técnica. Estas membranas imitan los capilares pulmonares interponiendo una fina capa entre la sangre y el flujo de gas. Presentan una amplia superficie (2–4 m²) que se dobla en múltiples pliegues. Para conseguir una película fina de sangre se utilizan diversas formas geométricas empleando elementos de fibra hueca. Todos estos detalles técnicos pueden indudablemente influir en el rendimiento y resultados del sistema.

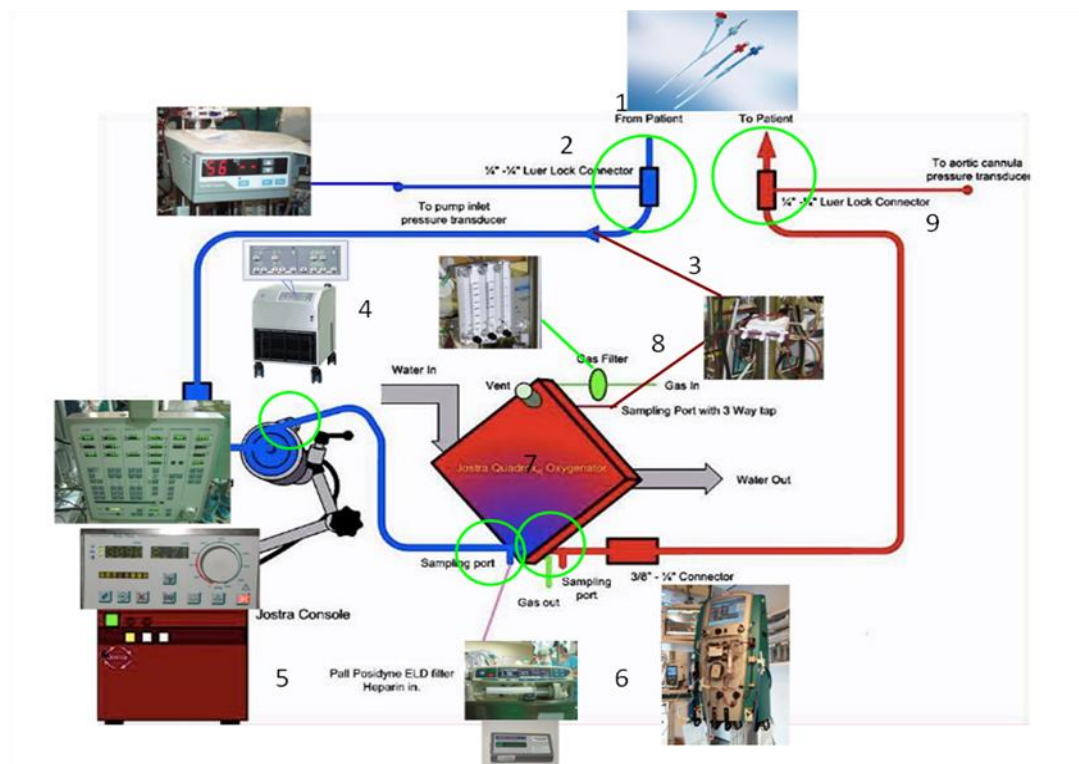


Figura 1. Componentes básicos de un sistema de ECMO. 1. Catéteres de drenaje venoso y de retorno arterial. 2. Sistema de monitorización de la saturación de la Hemoglobina de la sangre drenada. 3. Monitorización de la presión de succión. 4. Sistema de regulación térmica. 5. Bomba centrífuga. 6. Sistemas de infusión premembrana de heparina y conexión de dispositivos intercalados de depuración extrarrenal. 7. Oxigenador. 8. Monitorización de la presión transmembrana. 9. Retorno arterial con su control de presión.

Las principales limitaciones de la ECMO están relacionadas con la hemólisis y con las alteraciones de la coagulación ocasionadas por el trauma sobre la sangre producidas por la bomba de perfusión y la circulación extracorpórea a alto flujo, y por la necesidad del uso de fármacos anticoagulantes. Además, la respuesta inflamatoria y las complicaciones técnicas específicas del procedimiento hacen de la ECMO un tratamiento de alto riesgo y elevado coste (11).

El inicio de la ECMO-VV puede también hacer que la contribución del pulmón natural del enfermo a la oxigenación se reduzca marcadamente. Esto se debe no sólo a la utilización de modos ventilatorios con menores presiones y concentraciones de oxígeno, sino también porque

una vez iniciada la ECMO-VV, puede producirse un incremento notable del shunt pulmonar por reducción de la vasoconstricción pulmonar hipóxica al llegar sangre altamente oxigenada a la circulación pulmonar (12,13).

Entre los principales factores que determinan la transferencia del oxígeno en ECMO se encuentran la saturación y concentración de la hemoglobina en la cánula de drenaje, el flujo de sangre en el circuito de ECMO y las propiedades de transferencia intrínsecas de la membrana, que dependen de la superficie de intercambio gaseoso y de la difusibilidad de las microfibras del oxigenador. La transferencia de O_2 a través de la última generación de oxigenadores es teóricamente superior a los 400 ml de O_2 /min en condiciones óptimas: cuando el flujo de sangre a través del circuito de ECMO es superior a los 6 L/min, Hb de 15 g/dl y saturación de la Hb en la cánula de drenaje venosa del 70% (14). Sin embargo, una fracción de la sangre oxigenada recircula necesariamente de nuevo hacia la membrana reduciendo la efectividad del sistema (fenómeno denominado “recirculación” que debe ser monitorizado en todo paciente en ECMO); además, los enfermos críticos están habitualmente anémicos, por lo que el principal factor determinante de la oxigenación es el flujo de sangre drenado y trasladado al oxigenador, considerándose adecuado un objetivo aproximado del 60% del gasto cardiaco.

La elevada solubilidad del CO_2 en la sangre facilita una rápida difusión y aclaramiento a través de la membrana del oxigenador. La depuración de CO_2 depende del flujo de gas con el que se enfrenta el flujo sanguíneo. Habitualmente se obtiene con una relación 1:1 a 2:1 entre el flujo de gas y el flujo sanguíneo que se deriva a la ECMO (12).

Para minimizar el daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica, los enfermos en ECMO se suelen someter a protocolos “ultraprotectores”, en los que el volumen corriente se limita para obtener presiones de inflación pulmonar “meseta” inferiores a 20-25 cmH₂O con

niveles elevados de presión tele-espiratoria (PEEP) >10 cmH₂O y objetivos modestos de oxigenación (saturación arterial en torno al 88%) (12,15).

La ECMO-VV ha sido el procedimiento usado en todos nuestros enfermos, excepto en uno, en el que utilizamos la técnica de *interventional Lung Assist membrane ventilator* (iLA, Novalungs). Este dispositivo, más sencillo, permite una extracción altamente efectiva de CO₂ con una circulación extracorpórea de aproximadamente el 30% del gasto cardíaco, permitiendo una ventilación protectora y evitando algunos de los riesgos inherentes a la ECMO, principalmente al reducir las necesidades de anticoagulación y la complejidad del procedimiento. Los dispositivos iLA utilizan un shunt arteriovenoso generado mediante la canulación pecutánea de una arteria y una vena de grueso calibre, suprimiendo el reservorio venoso, la bomba centrífuga y disminuyendo la longitud de todo el circuito (Fig 2). El flujo a través del sistema se produce por la diferencia de presión entre la arteria y la vena, generalmente femorales, y no dispone de bomba de propulsión asociada con capacidad de soporte hemodinámico. La membrana del dispositivo se conecta a una toma de oxígeno, lo que permite asegurar un gradiente de presión intra-iLA que favorece el intercambio gaseoso. Es preciso destacar que este sistema es muy poco eficaz para mejorar la oxigenación, con una capacidad marginal de incremento de la PO₂ arterial, ya que en el mejor de los casos no supera el 10%, aunque asegura la extracción de CO₂ incluso en condiciones de ventilación semi-estática, con volumen corriente mínimo (16).

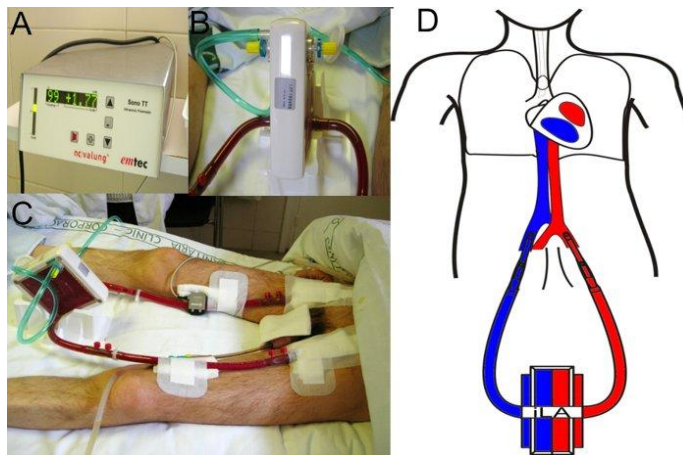


Figura 2. Esquema de la membrana iLa, Novalungs. A) Aspecto general de la membrana de intercambio y canulación arteriovenosa. B) Detalle de la iLa conectado a las líneas arterial y venosa y a la toma de oxígeno. C) Medición del flujo a través de un sistema de Doppler, en este caso 1,77 L/min. D) Esquema de canulación y funcionamiento del sistema iLa.

HIPÓTESIS y OBJETIVOS

Hipótesis

Nuestra hipótesis es que la ECMO es un tratamiento eficaz en el manejo de la insuficiencia respiratoria grave en el adulto, que complementa y aporta una alternativa diferente al abordaje convencional que venimos aplicando a estos enfermos. En consecuencia, deberían desarrollarse programas de tratamiento con ECMO para adultos con insuficiencia respiratoria aguda grave

Objetivos

- a. Describir los resultados de la puesta en marcha y desarrollo de un protocolo de ECMO en insuficiencia respiratoria en adultos en un hospital universitario.*
- b. Analizar los resultados de la ECMO en estos pacientes mediante un estudio caso-control, utilizando como controles los pacientes más graves de la cohorte prospectiva de pacientes con SDRA tratados en la UCI médica durante los 7 años anteriores.*
- c. Evaluación crítica de la implantación de ECMO en nuestro centro.*

Material y métodos

Estudio Observacional y descripción del programa de ECMO en nuestro hospital

El tratamiento con ECMO de adultos con insuficiencia respiratoria aguda grave llegó a nuestro hospital de la mano de la gripe A (H1N1) en diciembre de 2.009. Habíamos asistido anteriormente a los dos primeros casos que murieron en nuestro país por esta enfermedad, una embarazada con una lesión pulmonar bilateral de una extraordinaria severidad, que falleció pocas horas después de una cesárea que se tuvo que realizar en la propia cama de la UCI tras haber estado semanas en ventilación mecánica con parámetros extremos, y una enferma con una crisis drepanocítica asociada a una neumonía viral que fue diagnosticada potmortem. Poco después, otros casos similares, con lesión pulmonar extensa que nos obligaban a utilizar modos ventilatorios de alto riesgo, nos llevaron a considerar la posibilidad de incorporar este tratamiento. Impulsados por esta necesidad, los primeros enfermos fueron asistidos con ECMO antes de desarrollar un protocolo específico y de haber realizado una formación reglada del personal médico y de enfermería de la UCI, aunque fuimos asistidos por personal de experiencia en circulación extracorpórea (perfusionistas, cirujanos cardiacos) y en ECMO de neonatos y pediátrico. Posteriormente hemos llevado a cabo el desarrollo del protocolo (ANEXO I) y la formación continuada, para la cual hemos creado un Curso del que ya se llevan 4 ediciones y que ha sido ya homologado por la Agencia Lain Entralgo. En enero de 2.011 la Dirección del hospital aprobó oficialmente el programa proporcionando un presupuesto específico tanto para material inventariable como fungible. Asimismo, se aprobó un incremento del 100% del personal de enfermería que atiende a estos pacientes durante los periodos en los que se encuentran sometidos a ECMO.

El presente trabajo resume la experiencia adquirida en los 9 casos tratados hasta el mes de septiembre de 2.012, cuya información clínica ha sido recogida prospectivamente desde el inicio de la implantación de la primera ECMO en nuestro hospital.

Asimismo, hemos realizado un estudio Caso-control realizando el apareamiento de casos tratados con ECMO con los controles extraídos de la cohorte de enfermos con SDRA tratados en nuestra UCI en los últimos siete años. Para la valoración del riesgo hemos utilizado las escalas habituales de APACHE II y SOFA (Anexo II)

Estudio caso-control

Cohorte de SDRA (145 enfermos). La cohorte de enfermos de los que se han seleccionado posteriormente los controles está formada por todos los enfermos ingresados en nuestro Servicio desde 2.005 hasta 2.011 que fueron dados de alta entre sus diagnósticos con el de SDRA, excluyéndose los casos en los que se había utilizado ECMO. La fuente de esta información es la base de datos del Servicio, que se cumplimenta de forma prospectiva en la totalidad de los enfermos ingresados. Para la extracción de datos se han revisado las historias de los 145 enfermos con el diagnóstico de SDRA.

Selección de los controles (54 casos). Para aparear los casos tratados con ECMO con los SDRA previos más graves hemos prefijado los siguientes criterios: (1) $PaO_2/FiO_2 < 100$ durante la primera semana de evolución, **más** al menos uno de los siguientes: a) Insuflación traqueal de gas (TGI), b) ventilación en pronó o c) tratamiento con óxido nítrico inhalado (NO).

Análisis Estadístico

Todas las variables continuas se analizaron mediante el *test de Kolmogorov-Smirnov* para determinar la probabilidad de ajuste a una distribución normal. En las variables con distribución

normal se informó de media \pm desviación estándar. Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje relacionado con el grupo al que pertenecían. Las comparaciones entre variables con distribución normal se realizó mediante el *test t-Student*, previa valoración de la homocedasticidad mediante el *test de Levene*, mientras que para comparar las ajustadas a una distribución no normal se utilizó el *test no paramétrico U de Mann-Whitney*. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó el *test chi-cuadrado*, o el *test exacto de Fisher* cuando el número de casos en la tabla teórica fue inferior a 5 en alguna de las casillas. Todos los valores de p se analizaron en tablas de dos colas. En el estudio Caso-control hemos determinado la razón de verosimilitud (*Odds Ratio*, *OR*) para comparar la mortalidad de los enfermos tratados con ECMO con la de los del grupo control.

Análisis multivariado. Asimismo, se realizó un análisis multivariado mediante el desarrollo de modelos de regresión logística. En cada modelo se incluyeron todas las variables clínicamente importantes que se asociaron con un valor de $p < 0,20$ en el análisis univariado, así como aquellas otras que, aun asociándose a un valor de p mayor, se consideraron de relevancia clínica suficiente como para someterlas a dicho análisis. Asimismo, se programó realizar un análisis de interacción entre dos o más variables (cuando se consideró que pudiera existir esa relación entre las mismas), introduciendo la interacción como una variable adicional en el modelo multivariado correspondiente. La variable dependiente fue la mortalidad en UCI de los enfermos, desarrollando modelos explicativos con las variables clínica y estadísticamente significativas, obteniendo, en su caso la OR ajustada (*ORa*) para la utilización de ECMO controlada por el resto de las variables independientes. Los valores de razón de probabilidad u *Odds Ratio* (*OR*) se ofrecen con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El estudio estadístico ha sido realizado mediante el paquete estadístico SPSS versión 17.

Resultados

1. Resumen de los casos clínicos en los que se aplicó ECMO

Desde el inicio del programa de ECMO en el Hospital General Universitario “Gregorio Marañón” hemos tratado a 9 pacientes cuyos casos clínicos vamos a comentar en detalle a continuación. Se trataba de una población relativamente joven ($43,4 \pm 14$ años), con insuficiencia respiratoria y situación clínica muy graves, en la que obtuvimos una supervivencia del 45% (4/9). Las Tablas 1 y 2 resumen las principales características de esta población. A continuación se detallan los principales aspectos de las historias clínicas de estos enfermos.

Tabla 1. Características de los 9 enfermos tratados con ECMO

	Mínimo	Máximo	Media \pm SD
Edad (años)	21	60	$43,4 \pm 14$
SOFA	7	12	$9,7 \pm 1,7$
PEEP (cmH ₂ O)	5	18	$13,3 \pm 4,7$
FiO ₂	1	1	1
PaO ₂ /FiO ₂	54	71	62 ± 6
VT (ml)	370	490	417 ± 37
Compliance (ml/cmH ₂ O)	11	21	$15,2 \pm 3,4$
Días totales en VM	4	95	$38,5 \pm 32$
Días en VM hasta ECMO	2	38	$13,5 \pm 13$
Estancia en UCI (días)	4	138	$46,6 \pm 45$
Estancia Hospital (días)	4	320	$72,4 \pm 98$
Duración de ECMO (días)	2	22	$9,4 \pm 7$

Tabla 1. Características de los enfermos tratados con ECMO. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score. PEEP: Presión tele-espiratoria positiva en la vía aérea. FiO₂: Fracción Inspirada de O₂. VT: volumen corriente. VM: ventilación mecánica.

Tabla 2. Detalle de los casos tratados con ECMO

Caso	Edad (años)	Diagnóstico principal	Técnica	Días VM	SOFA	Complicaciones destacables	Días en ECMO	Estancia en UCI (días)	Supervivencia
1	60	Gripe A (H1N1)	iLA Shunt AV femoral 2 dispositivos	38	11	Isquemia MID	16	97	NO
2	35	Sd. antisintetasa	ECMO-VV fémoro-yugular yúgulo-yugular y bifémoro-yugular 2 dispositivos	12	12	Recirculación Infección por catéter	10	22	NO
3	54	Neumonía por Legionella	ECMO-VV fémoro-yugular	9	12	Fracaso renal. HFVVC Escala sacra	22	138	SI*
164	22	Gripe A (H1N1)	ECMO-VV fémoro-yugular	5	8	Isquemia de miembros post-decanulación	7	22	SI
5	54	Gripe A (H1N1)	ECMO-VV fémoro-yugular	2	10	Canalización pleural PCR HFVVC FMO	2	4	NO
6	44	Neumonía aspirativa. Empiema. Fístula bronco.pleural	ECMO-VV fémoro-yugular VAFO	26	10	Fístula carótido-yugular	15	59	SI
7	21	Germinoma mediastínico	ECMO-VV fémoro-yugular	3	8	Ninguna	3	41	SI
8	51	Fibrosis pulmonar	ECMO-VV fémoro-yugular	2	7	Isquemia cerebral. Hematoma subdural	2	4	NO
9	50	Politrauma Contusión pulmonar Neumonía Fístula broncopleurale	ECMO-VV bifémoro-yugular	25	11	Ninguna	8	33	NO

Tabla 2. Resumen pormenorizado de los casos tratados con ECMO. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. iLA: *interventional Lung Assist membrane ventilator* ; MID: miembro inferior derecho; ECMO-VV: Oxigenación por membrana extracorpórea veno-venosa; VAFO: Ventilación por oscilación a alta frecuencia. HFVVC: hemofiltración veno-venosa continua; PCR: parada cardiorrespiratoria; FMO: Fracaso multiorgánico; NO: óxido nítrico. *Este enfermo falleció varios meses después de sobrevivir a ECMO, sin haber sido dado de alta del hospital.

a) **Caso clínico nº 1.** *Neumonía por gripe A (H1N1)*

Nuestra experiencia en ECMO en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria de adultos comenzó en un caso de gripe A (H1N1) a finales de 2.009. Se trataba de una paciente de 60 años hipertensa y corticodependiente por artritis reumatoide, natural de Ecuador, aunque residente en España desde 7 años antes que ingresó por insuficiencia respiratoria aguda tras diez días de clínica gripal clásica.

Presentaba muy mala situación clínica, con taquipnea de reposo y desaturación a pesar de oxígeno al 100% con un extenso patrón alveolar bilateral, sin alteraciones relevantes en el resto de pruebas complementarias, e ingresó en UCI inmediatamente. Se comenzó tratamiento empírico con oseltamivir, cefotaxima y claritromicina, así como esteroides por sus antecedentes. Se aisló a la enferma y se intentó sin éxito un curso de tratamiento de ventilación no invasiva, requiriendo intubación pocas horas después. La PCR para Gripe A fue positiva.

La enferma desarrolló rápidamente un cuadro de SDRA muy grave, con progresión de la ocupación alveolar y una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ y presión meseta superior a 30 cmH₂O, así como, una semana después de la intubación, un importante barotrauma con neumomediastino y enfisema subcutáneo. La situación clínica se complicó por el desarrollo de una neumonía asociada a ventilación mecánica por *Klebsiella pneumoniae* y múltiples complicaciones hemodinámicas, con disfunción ventricular izquierda grave, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $< 30\%$, e infecciones pulmonares secundarias, que hicieron muy complicado su manejo durante el primer mes de estancia.

Pasado un mes de ventilación mecánica, la situación respiratoria fue complicándose progresivamente. El trigésimo octavo día de ventilación mecánica, ante la imposibilidad de mantener una saturación arterial $> 90\%$ y el desarrollo de hipercapnia progresiva no controlable

mediante insuflación traqueal de gas (TGI) se inició tratamiento con óxido nítrico y con ECMO mediante sistema iLA (Nova-Lung®) tras la canalización percutánea de la arteria femoral derecha y de la vena femoral izquierda.

Durante más de dos semanas, con la ayuda de la ECMO, se pudo mantener con valores adecuados de PaO₂ y PCO₂ con una ventilación menos lesiva, a pesar de que el flujo arterio-venoso generado a través del shunt fue siempre bajo (menor de 800 ml/min) y que el cuarto día de ECMO fue necesario recambiar la membrana por disfunción.

Las principales complicaciones asociadas a la ECMO fueron la aparición de isquemia en el miembro inferior derecho y el desarrollo de trombopenia progresiva con sangrado arterial moderado. Por estas complicaciones, el día 16º de ECMO se decidió retirar quirúrgicamente el catéter femoral, haciéndosele también una exploración con Fogarty® del territorio vascular inferior, donde no se encontró oclusión trombótica.

Tras la retirada de la ECMO el deterioro respiratorio fue progresivo y desarrolló un fracaso renal agudo que obligó a depuración extrarrenal continua. Ante la persistencia de la clínica y de la positividad de la PCR para gripe A se inició tratamiento combinado con oseltamivir y zanamivir intravenoso. Entre otras complicaciones finales, la enferma desarrolló una nueva neumonía por *P. aeruginosa*.

La paciente falleció dos semanas después de retirada la ECMO, tras 97 días de ingreso en UCI, por parada cardíaca en asistolia asociada a hipoxemia e hipercapnia.

b) **Caso clínico nº 2.** *Fibrosis pulmonar con reactivación de Citomegalovirus*

El segundo caso fue el de una paciente de 35 años con una historia de tres años de evolución de un síndrome antisintetasa que había cursado con el desarrollo de una fibrosis pulmonar grave a la que tratamos con ECMO prácticamente un año después del anterior caso. La enferma había recibido tratamiento con ciclofosfamida y esteroides, sin éxito. Presentaba una extensa afectación pulmonar crónica con áreas de panalización y múltiples lesiones destructivas subpleurales, disfunción ventricular derecha por hipertensión pulmonar y una espirometría con una insuficiencia ventilatoria mixta grave. Sin embargo, sólo presentaba disnea de moderados esfuerzos y no había requerido aún oxígeno domiciliario.

Pocos días antes de acudir al hospital había ido empeorando de la disnea, llegando a hacerse de reposo y con intolerancia al decúbito, sin que hubiera notado fiebre u otros síntomas relacionados con infección.

En la primera evaluación de la enferma se apreció una hipoxemia grave y refractaria a oxígeno al 100%, una radiografía de tórax con la fibrosis pulmonar ya conocida y una moderada leucocitosis y neutrofilia.

Como en el caso anterior, se intentó tratamiento con ventilación no invasiva con dos niveles de presión (BiPAP), pero en menos de 24 horas tuvo que ser intubada, presentando ya un marcado empeoramiento radiológico, con un extenso patrón alveolar superpuesto a la fibrosis. El amplio tratamiento empírico inicial incluyó cefotaxima, levofloxacino y cotrimoxazol, así como esteroides parenterales a altas dosis y cloroquina. El estudio microbiológico inicial solo demostró una antigenemia positiva para *Citomegalovirus*, por lo que se asoció tratamiento con ganciclovir. La ventilación mecánica fue muy complicada desde el principio, obligando a utilizar

permanentemente FiO_2 de 1 y presiones muy elevadas en la vía aérea, desarrollando barotrauma con neumomediastino y enfisema subcutáneo.

El décimo segundo día de ventilación mecánica la enferma presentaba una situación respiratoria límite, con $PaO_2/FiO_2 < 50$, neumomediastino y enfisema subcutáneo muy extensos y acidosis respiratoria grave, por lo que decidimos iniciar tratamiento con ECMO. Este fue el primer caso en el que utilizamos la ECMO-VV en nuestro centro.

La ECMO se mantuvo durante 10 días, durante los cuales nos permitió mantener una oxigenación y ventilación aceptables aunque requirió varias canalizaciones venosas hasta solucionar los problemas de recirculación, así como un cambio en la dirección de los flujos, modificando las cánulas de drenaje y de retorno, necesitando, además, un cambio de membrana. En cada uno de estos cambios se comprobó una absoluta dependencia de la ECMO para el mantenimiento de la enferma, que presentaba saturaciones arteriales inferiores al 50% en los escasos minutos de suspensión del soporte. Mientras se mantuvo en ECMO pudo hacerse parcialmente la estrategia de “pulmón de reposo” (se utilizaron volúmenes, presiones y frecuencias bajas, pero no pudo reducirse la FiO_2).

La paciente falleció al 10º día de iniciada la ECMO con un cuadro de shock refractario de varias horas de evolución que interpretamos como un shock séptico, aunque no hubo crecimientos bacterianos en las muestras pre-mortem.

c) Caso clínico nº 3. *Neumonía por Legionella pneumophila*

El tercer caso en el que aplicamos ECMO fue el de un enfermo de 54 años de edad que desarrolló una neumonía nosocomial por *L. pneumophila* mientras se encontraba ingresado para el tratamiento de una hernia de disco cervical. Este caso se desarrolló de forma simultánea al caso nº 2, de forma que durante tres días tuvimos a los dos enfermos en ECMO en nuestra UCI.

El enfermo había sufrido un accidente unos meses antes que había provocado una hernia cervical C5-C6 con compresión medular. Fue intervenido de forma reglada, realizándosele una microdiscectomía y una artrodesis cervical posterior. Tres semanas después, todavía hospitalizado en proceso de rehabilitación, desarrolló una extensa bronconeumonía bilateral que requirió su traslado a UCI donde se comprobó la infección por *L. pneumophila*, por la presencia de antigenuria y luego por cultivo, recibiendo tratamiento antibiótico prolongado con levofloxacino.

Presentaba desde el principio un patrón clínico de SDRA y se inició una estrategia de ventilación protectora, necesitando, no obstante, presiones progresivamente más elevadas, hiper-PEEP, TGI, ventilación en decúbito prono y esteroides intravenosos, a pesar de lo cual fue desarrollando hipoxemia y acidosis respiratoria progresivas.

Iniciamos ECMO-VV el 9º día de ventilación mecánica y se mantuvo durante 22 días más. Este es, hasta la fecha, el caso que hemos mantenido durante más tiempo asistido en ECMO. Al igual que en los casos anteriores, la ECMO se mostró eficaz desde el primer momento, permitiéndonos rebajar notablemente la intensidad del soporte ventilatorio, aunque sin lograr tampoco una completa estrategia de “pulmón de reposo”.

Observamos en este enfermo dos complicaciones principales. En primer lugar, desarrolló un marcado síndrome de fuga capilar con edema pulmonar y anasarca progresiva, que nos

obligó a realizar hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC) simultánea a la ECMO para obtener un adecuado equilibrio hidroelectrolítico. La HFVVC no la intercalamos en el circuito de ECMO, tal y como hacen otros grupos, sino que la realizamos por una vía femoral independiente. La segunda complicación, que puede considerarse de menor trascendencia, fue un sangrado profuso por el punto de inserción yugular que requirió sutura quirúrgica.

Una vez retirada la ECMO el enfermo sufrió un periodo tormentoso de complicaciones diversas (principalmente infecciones polimicrobianas bronquiales y de una escara sacra. Además, desarrolló un síndrome coronario agudo sin elevación del ST que requirió angioplastia y stent de la arteria descendente anterior) hasta poder ser trasladado con una traqueotomía a una planta de hospitalización general 46 días después, tetrapléjico por enfermedad neuromuscular del enfermo crítico muy grave con polineuropatía axonal y con una función respiratoria aceptable aunque aún con signos de lesión pulmonar bilateral residual en fase fibrótica.

El paciente se mantuvo en la planta de Neurocirugía once días, pero reingresó por un cuadro de fiebre alta, hipotensión arterial e hiponatremia grave por una reinfección bronquial complicada con una crisis addisoniana. En esta ocasión la estancia se prolongó 42 días hasta ser dado de alta de nuevo a la planta general en una situación semejante a la descrita anteriormente. Sin embargo, dos días más tarde se volvió a trasladar a UCI por insuficiencia respiratoria grave. Presentaba una nueva neumonía nosocomial polimicrobiana y volvió a reanudarse un largo y tortuoso proceso de tratamiento antibiótico y de soporte ventilatorio hasta que se produjo el fallecimiento del enfermo 41 días después en situación de fracaso multiorgánico, después de casi un año de hospitalización.

c) **Caso clínico nº 4.** *Neumonía por Gripe A (H1N1)*

Esta paciente fue el primer caso en el que conseguimos supervivencia hospitalaria tras el tratamiento con ECMO. Se trataba de una enferma de 22 años que ingresó en el mes de enero de 2.011 por una neumonía bilateral por gripe A (H1N1). No tenía factores de riesgo y llevaba unos diez días con un cuadro gripal intenso.

A su llegada al hospital presentaba disnea de reposo, hipoxemia refractaria, taquipnea, taquicardia, moderada leucocitosis y una radiografía de tórax con una extensa consolidación bilateral. Se inició tratamiento con oseltamivir, cefotaxima y levofloxacino y requirió intubación precozmente. En las muestras respiratorias se confirmó la presencia de virus de la gripe A (H1N1).

Tras 48 horas de estrategia de ventilación protectora, ante el deterioro progresivo se intentó ventilación en decúbito prono que hubo de suspenderse por desaturación progresiva, comenzándose ventilación con óxido nítrico que tampoco obtuvo respuesta, por lo que se decidió iniciar ECMO-VV. Al igual que en los casos anteriores, la ECMO permitió de forma inmediata reducir sustancialmente la asistencia respiratoria.

La evolución clínica fue lenta, pero comenzó a detectarse mejoría respiratoria a partir del quinto día de ECMO y se le retiró satisfactoriamente el séptimo día. La enferma pudo ser extubada 6 días después.

Mientras duró el tratamiento con ECMO no se produjeron complicaciones destacables. Sin embargo, dos días después de la retirada de las cánulas la enferma desarrolló un cuadro de isquemia distal de los miembros superior e inferior derechos con ausencia de pulsos distales que

recuperó espontáneamente, aunque mantuvo la hipoperfusión durante la semana siguiente. Se consideró que se trataba de un vasoespasma arterial quizás relacionado con la punción previa de las venas adyacentes femoral y yugular. Este cuadro curó completamente sin secuelas.

La paciente fue trasladada a una planta de hospitalización general 22 días después del ingreso y 10 días después fue dada de alta a su domicilio sin ninguna secuela, situación en la que se mantiene en la actualidad.

d) Caso clínico nº 5. Neumonía por Gripe A (H1N1)

Se trataba de una enferma de 54 años ingresada por insuficiencia respiratoria grave por gripe A (H1N1). En este caso, el fallecimiento se produjo como consecuencia directa de una complicación de la ECMO.

Había comenzado a principios de enero de 2.011 con una sintomatología gripal característica que no mejoró con tratamiento sintomático, evolucionando a un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda grave de forma semejante a otros enfermos de los comentados anteriormente. A su llegada al hospital presentaba intensa taquipnea, oligoanuria, fiebre de 40°C, una PaO₂ de 42 mmHg con O₂ al 100% y un extenso infiltrado neumónico bilateral. El único antecedente destacable era hipertensión arterial y entre las pruebas complementarias iniciales destacaba una creatinina de 5,2 mg/dL.

Fue intubada pocas horas después de su ingreso en UCI, proceso que resultó muy complicado, requiriendo mascarilla laríngea y broncoscopia, llegando a hacer una parada cardiorrespiratoria durante el procedimiento de la que se recuperó con resucitación avanzada. Durante las primeras horas no se consiguió una saturación arterial adecuada y la radiografía de tórax demostró una rápida progresión de la lesión pulmonar, presumiblemente empeorada por broncoaspiración. Fue tratada con cefotaxima, levofloxacino y oseltamivir. El único hallazgo microbiológico fue una PCR positiva para gripe A (H1N1).

Se intentó ventilación protectora con hipercapnia permisiva, sedorrelajación y TGI. Se comenzó también HFVVC por fallo renal anúrico complicado con acidosis mixta e hiperpotasemia. Asimismo, desarrolló un neumotórax derecho yatrogénico en un intento de canalización de la vena subclavia, requiriendo la implantación de un tubo de toracostomía.

Desde el principio requirió dosis elevadas de noradrenalina por hipotensión arterial grave mantenida y requirió cardioversión eléctrica por fibrilación auricular persistente en dos ocasiones.

A las 48 horas de ingreso, ante el empeoramiento progresivo, se desestimó intentar la pronación por la inestabilidad hemodinámica, la vía aérea difícil y la HFVVC concomitante, por lo que se indicó la ECMO.

Durante la colocación de los catéteres centrales se produjo la canalización accidental de la cavidad pleural derecha mientras se pretendía hacerlo en la vena yugular interna. Esta complicación pasó inicialmente desapercibida y se comenzó la circulación extracorpórea, observándose inmediatamente la salida de sangre en gran cantidad a través del tubo de tórax que tenía colocado la enferma. Se paró la derivación extracorpórea, a pesar de lo cual la paciente sufrió una parada cardíaca de la que se recuperó tras varios minutos de resucitación avanzada, tras lo que se comprobó por ecografía que la cánula efectivamente atravesaba la vena yugular y se alojaba en la cavidad torácica. Decidimos entonces canalizar la vena femoral y comenzar la ECMO por vía fémoro-femoral. Se decidió también posponer la retirada del catéter malposicionado.

Tras este segundo paro cardíaco, la enferma presentó una situación de shock refractario, hepatitis aguda isquémica grave que la llevó a fallecer 36 horas después. Como consecuencia del shock y la situación de isquemia generalizada ni siquiera con ECMO se consiguieron los objetivos terapéuticos de oxigenación y ventilación.

e) **Caso clínico nº 6.** *Neumonía aspirativa necrotizante con empiema*

Se trataba de una paciente de 44 años de edad, alcohólica y con trastorno grave de la alimentación (anorexia no purgativa) que requirió ECMO en el contexto de una neumonía necrotizante polimicrobiana aspirativa.

La paciente llevaba aproximadamente un mes con baja ingesta de alimentos. En la última semana había acentuado el consumo de bebidas alcohólicas y llevaba cuatro días en los que éstas eran su única ingesta oral. Fue trasladada al hospital por deterioro del estado general, objetivándose un cuadro confusional intenso, una extensa neumonía izquierda con derrame pleural masivo y una hiponatremia grave. Se encontraba chocada y con insuficiencia respiratoria grave, por lo que fue intubada y se inició ventilación mecánica.

La toracocentesis demostró la presencia de un empiema polimicrobiano. Se le colocó un primer tubo de drenaje pleural, pero la evolución fue muy tórpida, desarrollando una colección loculada compleja que obligó a varios drenajes simultáneos asociados a broncoscopias seriadas para control de las atelectasias bilaterales. Diecisiete días después de su ingreso la TC torácica seguía mostrando un pnoneumotórax con afectación parenquimatosa con múltiples cámaras aéreas, extensa consolidación pulmonar izquierda con necrosis y una importante bronconeumonía contralateral con derrame pleural. Se le realizó una toracotomía posterolateral izquierda con desbridamiento del pulmón abscesificado, dejándose dos tubos de drenaje. En el postoperatorio desarrolló un SDRA grave con fístula broncopleurale de más del 25% del volumen corriente, lo que condicionaba una insuficiente oxigenación y ventilación a pesar de los intentos de optimización de la ventilación mecánica.

Se decidió por ello iniciar ECMO en el vigésimo sexto día de ingreso. Durante la canulación yugular se produjo una fístula carótido-yugular yatrogénica que requirió reparación

quirúrgica in situ. Posteriormente se continuó el procedimiento y se instauró ECMO-VV fémoro-yugular, consiguiéndose ventilar con presiones bajas y obtener una oxigenación estable. Sin embargo, tras siete días de ECMO la fistula broncopleural seguía en magnitudes semejantes y se decidió intentar asociar ventilación por oscilación a alta frecuencia (VAFO). Con esta técnica ventilatoria se llegó a conseguir suprimir la fuga aérea, pero desarrolló como efecto adverso un colapso pulmonar bilateral que obligó a reanudar, siempre con soporte de ECMO, la ventilación por presión convencional 48 horas después.

A pesar de la persistencia de la fistula broncopleural se produjo una progresiva mejoría de la situación respiratoria, pudiendo retirarse la ECMO en 15º día. El Doppler de troncos supraaórticos no demostró secuelas de la complicación local antes descrita. Se mantuvo en ventilación mecánica otros dieciséis días, durante los cuales fue traqueotomizada. Finalmente se le pudo decanular tras 59 días de ingreso en UCI y fue trasladada a planta una semana después, aún con fuga aérea y exudación a través de la toracotomía, convaleciente y con una grave enfermedad neuromuscular del enfermo crítico que requirió tratamiento rehabilitador. Algunas de las principales complicaciones previas fueron un shock hemorrágico grave por sangrado por la toracotomía relacionado con la anticoagulación, una candidemia e hiponatremia de difícil control secundaria a secreción inapropiada de ADH (SIADH). Fue dada de alta del hospital treinta y un días después con necesidad de tratamiento broncodilatador domiciliario, pero con buena situación funcional. Posteriormente ha requerido asistencia hospitalaria psiquiátrica en varias ocasiones, pero no presenta secuelas respiratorias.

f) **Caso clínico nº 7** *Germinoma mediastínico*

El séptimo caso es el de un paciente de 21 años con insuficiencia respiratoria grave secundaria a un germinoma con invasión mediastínica.

El enfermo había debutado tres meses antes con hemoptisis y dolor torácico. La TC torácica demostró una gran masa mediastínica con infiltración y derrame pericárdico e infiltración del tronco de las arterias pulmonares con formación de un pseudoaneurisma contenido por la masa tumoral. Asimismo, presentaba infiltración de la aurícula izquierda, de múltiples arterias y venas pulmonares con trombosis parcial, del cayado aórtico y de los troncos supraaórticos. Presentaba también varios nódulos cavitados en lóbulo inferior derecho, infiltración “en vidrio deslustrado” en el lóbulo medio, colapso del lóbulo inferior izquierdo y neumonitis obstructiva de la língula. Tenía β HCG muy elevada y se le realizó una biopsia mediastínica urgente que demostró el citado tumor de células germinales.

El tercer día de ingreso en el hospital se le colocaron 3 *stent* recubiertos en el pseudoaneurisma de la arteria pulmonar lográndose la exclusión parcial, pero presentando hemoptisis importante durante el procedimiento, requiriendo intubación y ventilación mecánica. En las 72 horas posteriores fue desarrollando insuficiencia respiratoria progresiva por colapso pulmonar izquierdo completo, asociándose inestabilidad hemodinámica y un fracaso renal agudo. El séptimo día se comenzó el primer ciclo de quimioterapia (cisplatino y etopósido). El noveno día de evolución fue necesario ventilarle con parálisis neuromuscular, FiO_2 1, PEEP 12 cmH₂O y óxido nítrico, sin conseguirse una adecuada oxigenación ni ventilación, por lo que decidimos implantación de ECMO. El soporte extracorpóreo permitió la estabilización del enfermo y se pudo realizar una fibrobroncoscopia con la que se resolvió el colapso pulmonar. La ECMO pudo ser retirada 72 horas después de su implantación, confirmándose una semana después una

marcada reducción de la tumoración aunque se apreciaron múltiples infartos pulmonares asociados a tromboembolismo de ramas segmentarias de los lóbulos inferiores y la reaparición de flujo en el pseudoaneurisma que volvió a ser embolizado.

Su estancia en UCI se prolongó otros 28 días, durante los que recibió una segunda dosis de quimioterapia tras superar una neumonía por *S. maltophilia* asociada a ventilación mecánica y una bacteriemia por *E. faecalis*.

Ocho meses después, tras haber completado la quimioterapia, el enfermo se encuentra asintomático y libre de enfermedad tumoral, documentado radiológicamente (PET-TC) y mediante mediastinoscopia y biopsia.

g) **Caso clínico nº 8.** *Neumonitis intersticial*

Paciente de 51 años de edad, exfumadora y sin otros antecedentes de interés que ingresa en nuestro hospital derivada desde otro Centro para estudio de una neumonitis intersticial de tres meses de evolución. Esta enferma falleció como consecuencia de una hemorragia relacionada con la anticoagulación. Había comenzado con un cuadro de disnea progresiva, presentando alteraciones radiológicas que empeoraron en estudios sucesivos, consistentes en un patrón en vidrio deslustrado parcheado y bilateral con tendencia a la nodularidad y a la confluencia en todos los lóbulos pulmonares, asociado a engrosamiento y dilatación de las paredes bronquiales. Presentaba además hipertensión sistólica pulmonar grave (95 mmHg) con función sistólica de ventrículo derecho en el límite inferior de la normalidad.

Había sido estudiada ampliamente sin obtenerse resultados etiológicos positivos. En el lavado broncoalveolar no se había documentado ningún hallazgo microbiológico ni citológico y en una biopsia transbronquial tampoco se documentaron lesiones relevantes. Ante el fracaso clínico y radiológico del tratamiento empírico con corticoides a altas dosis y antibióticos de amplio espectro, se trasladó a nuestro hospital para completar el estudio con una biopsia pulmonar a cielo abierto.

Tras la realización de la biopsia, la paciente no pudo ser extubada. Ya en el postoperatorio inmediato presentaba una $PaO_2/FiO_2 < 50$ con FiO_2 de 1, PEEP 16 cmH₂O. La *compliance* estática era de 6 ml/cmH₂O y con presiones de inflación pulmonar superiores a 35 cmH₂O.

En las horas posteriores se fue desarrollando una gran inestabilidad hemodinámica que obligó a perfusión de dosis elevadas de noradrenalina y adrenalina. En esa situación, decidimos iniciar ECMO-VV fémoro-yugular, que permitió la rápida reducción del soporte ventilatorio y una

notable mejora hemodinámica. Como única complicación destacable durante la fase de implantación cabe destacar que, tras administrar la dosis en bolo de heparina sódica, el Tiempo de Coagulación Activado (ACT) estuvo durante 2 horas y media fuera de rango; posteriormente se pudo ajustar adecuadamente la perfusión de heparina intravenosa, con rangos de ACT entre 190 y 220 segundos. Sin embargo, doce horas después la paciente desarrolló una midriasis bilateral arreactiva. El estudio de Doppler Transcraneal (TCD) mostraba flujo en ambas arterias cerebrales medias. Manteniendo el soporte de ECMO, se le realizó una TC craneal que demostró un hematoma subdural hemisférico izquierdo que provocaba herniación transfalcial y transtentorial, con alteraciones difusas del parénquima cerebral secundarias a anoxia y lesiones isquémicas agudas en territorios de la arterias cerebrales secundarias a la herniación, así como hipodensidad y pequeños focos hemorrágicos pontomesencefálicos.

Ante estos hallazgos, se decidió la retirada de la ECMO y la paciente falleció.

h) **Caso nº 9:** *Politraumatismo. Contusión pulmonar. Fístula broncopleurale.*

Empiema

Paciente de 50 años de edad ingresado tras una precipitación desde gran altura, sufriendo un traumatismo torácico con neumotórax, hemotórax y contusión pulmonar bilaterales, fractura de D12 con invasión del canal medular, fractura de pelvis con gran hematoma pélvico extraperitoneal, rotura vesical y hematoma retroperitoneal extenso.

Se inició ventilación mecánica protectora, tratamiento con esteroides intravenosos a dosis de trauma medular e implantación de tubos de drenaje torácico. La presencia de una fístula broncopleurale persistente obligó a ventilarle con altas concentraciones de O₂ y niveles relativamente bajos de PEEP (5-7 cmH₂O) desarrollando progresivamente hipoxemia e hipercapnia refractarias, que fueron tratadas con óxido nítrico inhalado e insuflación traqueal de gas.

El cuadro se complicó con una neumonía por *P. aeruginosa*, desarrollando una extensa consolidación pulmonar. Una TC torácica documentó la persistencia de cámara de neumotórax, una fístula broncopleurale visible radiológicamente en lóbulo superior izquierdo, además de zonas de colapso pulmonar y un derrame pleural derecho adyacente a una extensa neumonía necrotizante que resultó ser un empiema. Tras 25 días en ventilación mecánica, se inició ECMO-VV fémoro-yugular. Fue necesario realizar doble canulación femoral para conseguir un flujo de drenaje suficiente para la demanda del paciente. Aunque técnicamente la ECMO fue satisfactoria, el enfermo desarrolló un fracaso multiorgánico progresivo, con shock refractario y fracaso renal agudo, falleciendo 8 días después de iniciada la ECMO.

2. Estudio Caso-control

a. Descripción de la Cohorte

Hemos analizado la cohorte de enfermos ingresados en nuestra UCI desde enero de 2.005 hasta mayo de 2.011. Se trata de la UCI médica del hospital; tiene algo menos de 1.000 ingresos al año, aunque la cifra se ha reducido ligeramente en los últimos años, tras la apertura de nuevos centros hospitalarios en Madrid. Todos los enfermos son incluidos prospectivamente en una base de datos en la que se reflejan las características clínicas y diagnósticos y tratamientos principales. Durante los siete años estudiados, 145 enfermos (el 2,5% de los ingresados) fueron diagnosticados de SDRA, excluyéndose a los enfermos tratados con ECMO. Hemos revisado las historias clínicas de estos enfermos. Ciento cuatro eran varones (72%). Ciento veintiocho de ellos tenían como causa primaria una neumonía (88%). El resto, se distribuían en 8 pacientes con sepsis de origen no pulmonar (5,5%), 5 pancreatitis agudas (3%), y 4 otras causas (3%). La tabla 3 resume el número de pacientes incluidos en la cohorte a lo largo de los años, así como de los controles seleccionados para el estudio comparado con los casos tratados con ECMO.

Tabla 3. Cohorte de SDRA en la UCI del HGUGM y controles de mayor gravedad seleccionados de esta cohorte

Año	Nº total de pacientes ingresados en UCI (n = 5941)	Cohorte de SDRA (n = 145)	Controles (PaO₂/FiO₂<100 + Prono o TGI u NO) (n = 54)
2005	992	26	6
2006	986	23	6
2007	981	22	11
2008	978	27	8
2009	889	22	13
2010	797	15	7
2011	338	10	3

Tabla 3. Distribución del número de casos a lo largo de los años. Cohorte de SDRA y Controles más graves seleccionados en la cohorte para el estudio caso-control con los casos de ECMO.

La mortalidad de la cohorte fue del 64%. La Tabla 4 resume las características generales de los enfermos y la comparación entre supervivientes y fallecidos. Los pacientes supervivientes eran más jóvenes, tenían menos requerimientos ventilatorios y desarrollaron algo menos tardíamente el SDRA después de ser intubados. La duración de la ventilación mecánica y la estancia fue notablemente superior en los supervivientes. El criterio de gravedad deducido por la complejidad del tratamiento ventilatorio (necesidad de ventilación en prono o con TGI o usando NO inhalado) demostró un importante valor predictivo de mortalidad tanto en el análisis univariado como en el multivariado.

Tabla 4. Estudio de Cohortes. Análisis univariado de la supervivencia

	Total (n = 145)	Supervivientes (n = 52)	Fallecidos (64%) (n = 93)
Edad (años)	52±14	47±13	55,9±14,5*
APACHE II	22,3±8	20,9±8	23±8 (p=0.130)
SOFA	8,5±8,7	6,8±3	9,5±5 (p=0.07)
PEEP (cmH₂O)	9,5±4	10±4	9,3±3,5
FiO₂ (%O₂)	90±17	85±20	92±14*
PaO₂/FiO₂	92±44	94±30	91±30
VT (ml)	480±59	483±64	477±54
Compliance (ml/cmH₂O)	17,7±5,5	18,4±5,4	17±5
Prono o NO o TGI (%)	35%	24%	76%*
Días VM	21±16	23±10	19,8±2*
Días VM hasta SDRA	3,4±6,7	2,2±2,1	4±8*
Días Libres de VM	5±9	10±12	2±5*
Días Estancia UCI	26±19	33±18	22±20*
Días estancia hospital	34±26	51±27	26,7±21*

*p<0,05, comparando fallecidos con no fallecidos

Tabla 4. Características generales de la cohorte de enfermos con SDRA ingresados en la UCI del Hospital General Universitario “Gregorio Marañón” desde 2.005 hasta 2.011. APACHE II: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. NO: óxido nítrico. TGI: insuflación traqueal de gas. VM: Ventilación mecánica.

d. Análisis caso-control

El análisis multivariado realizado mediante regresión logística de la cohorte muestra que el criterio de dificultad ventilatoria prefijado (ventilación en pronó o con TGI o con óxido nítrico) es el principal factor explicativo pronóstico asociado a mortalidad (**OR 4,2, IC 95% 1,7-10,4**). El modelo multivariante también reconoce como factores independientes la edad (OR 1,05, IC95% 1,02-1,09) y el SOFA (OR 1,19, IC95% 1,06-1,35). Este hallazgo justifica el uso de los citados criterios ventilatorios para la selección de los controles de mayor gravedad de la cohorte.

Cincuenta y cuatro casos (37% de los enfermos incluidos en la cohorte) cumplieron los criterios de gravedad prefijados para ser considerados controles de los pacientes tratados con ECMO. Cuarenta y ocho (88%) recibieron tratamiento con TGI; 14 fueron ventilados en pronó (26%) y 3 (5%) fueron tratados con NO inhalado. Treinta y nueve eran varones (72%). La causa principal del SDRA fue neumonía en 48 casos (89%), 3 pancreatitis (5,5%) y 3 sepsis no pulmonares (5,5%). La Tabla 5 resume los resultados del estudio Caso-control. El grupo tratado con ECMO resultó ser más joven, pero presentó una mayor gravedad, como lo demuestra un SOFA más elevado y unas necesidades ventilatorias más exigentes. La mortalidad del Grupo Control fue del 76% (41/54) y la del grupo ECMO del 56% (5/9) (OR = 0,4, IC95% 0,1-1,7, p=0,2).

Tabla 5. Estudio Caso-Control. Comparación de ECMO con controles

	Grupo Control (n = 54)	Grupo ECMO (n = 9)
Edad (años)	52±14	43±14*
SOFA	7,3±3,6	9,7±1,7*
PEEP (cmH₂O)	9,7±3,3	13±4,7*
FiO₂ (%O₂)	93±13,7	100
PaO₂/FiO₂	85±11	61±6*
VT (ml)	466±64	417±37*
Compliance (ml/cmH₂O)	16,5±5,3	15,2±3,4
Días VM hasta SDRA	4±8	3±12
Días VM hasta ECMO		13±13
Días VM, total	24,6±19	34±28
Días Estancia UCI	29±22	46±44*
Días estancia hospital	35±25	72±98*
Mortalidad	41 (76%)	5 (56%) **

*p<0,01; ** OR = 0,4 (IC95% 0,1 – 1,7), (p=0,2)

Tabla 5. Estudio caso-control. Resumen de resultados. Grupo Control: pacientes extraídos de la cohorte con PaO₂/FiO₂ < 100 y, al menos, una de las siguientes características: TGI (insuflación traqueal de gas), ventilación en prono u óxido nítrico inhalado.

Análisis multivariado mediante regresión logística

Para desarrollar los modelos explicativos de la mortalidad en el estudio caso-control, hemos introducido en el modelo máximo las variables independientes ECMO, SOFA, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, y PEEP. Hemos decidido no incorporar la edad al modelo porque aunque existe una clara diferencia estadísticamente significativa, hemos considerado que clínicamente no era relevante la diferencia entre el grupo control y el tratado con ECMO (52 y 43 años, respectivamente). El mejor modelo explicativo se define para las variables ECMO (con una **ORa 0,2, IC95% 0,04-1,2, $p=0,084$**) y SOFA (OR 1,2, IC95% 0,9-1,4). Como puede observarse, cuando se controla para la gravedad de los enfermos, la OR cruda se reduce a la mitad, pasando de 0,4 a 0,2, aunque, probablemente por el tamaño muestral, sin alcanzar la significación estadística.

Discusión

La implantación de ECMO para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda grave en nuestro hospital constituye un excelente ejemplo de desarrollo de un nuevo programa complejo y costoso en un medio sanitario altamente tecnificado. Supone también una referencia específica para otros centros que pretendan en el futuro adoptar en nuestro país esta técnica para el tratamiento de sus enfermos. En nuestra experiencia pueden encontrar un sistema de organización y un protocolo ya probados que suponen una adaptación a nuestro medio de otros protocolos internacionales y que seguramente facilitarán el desarrollo de su trabajo.

Esta experiencia nació de una necesidad clínica concreta: la inusitada gravedad de algunos casos de gripe A (H1N1) a finales de 2.009. Nos encontrábamos ante unos pacientes con una enfermedad esencialmente reversible, alguno de los cuales fallecían por nuestra incapacidad técnica para oxigenarlos y ventilarlos, incluso sin tener un fracaso relevante de ningún otro órgano, en los que la ECMO nos aportaba una posibilidad de reducir la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica y nos permitía disponer de más tiempo para el tratamiento definitivo.

Nuestros datos confirman que en un hospital con experiencia en el tratamiento de enfermos de alta complejidad es posible poner en marcha eficazmente un programa de ECMO para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en adultos; confirman también que la técnica de ECMO-VV utilizada proporciona un soporte respiratorio excelente incluso en situaciones de inestabilidad hemodinámica evidente. El análisis caso-control que hemos realizado demuestra también una tendencia a una mayor supervivencia en presencia de una mayor gravedad cuando los enfermos son sometidos a ECMO. El estudio multivariado sugiere que la ECMO puede ser un

factor de protección (OR 0,2) cuando se controlan los resultados para otras variables pronósticas.

Sin embargo, nuestra experiencia revela también otros aspectos menos favorables:

En primer lugar, es necesario resaltar que todos los enfermos excepto dos (nº 7 y nº 9) han desarrollado complicaciones mayores relacionadas con la ECMO, incluso en el caso en el que se produjo la canalización pleural con consecuencias directamente mortales. El hematoma subdural relacionado con la anticoagulación también debe ser considerada una complicación letal de la técnica porque indujo la retirada del tratamiento de soporte. Es indiscutible que algunas de las complicaciones derivan de la inexperiencia y que la curva de aprendizaje aún no se puede considerar concluida. En la Tabla 6 se exponen las principales complicaciones descritas en la literatura en pacientes adultos tratados con ECMO por insuficiencia respiratoria (17) y se comparan con nuestros casos.

Tabla 6. Complicaciones en la ECMO

	<i>Supervivientes (n=741), Brogan et al</i>	<i>No supervivientes (n=732), Brogan et al</i>	<i>Nuestros casos</i>
Complicaciones del circuito o canulación	329 (44%)	442 (60 %)	4 (45%)
Daño cerebral grave	24 (3%)	144 (20%)	1 (11%)
Fallo renal agudo relacionado	73 (10%)	135 (19%)	2 (33%)
Necesidad de depuración extrarrenal	258 (35%)	390 (53%)	2 (33%)
Hemorragia grave gastrointestinal o pulmonar	39 (5%)	143 (20%)	0
Drogas vasoactivas	345 (47%)	511 (70%)	9 (100%)
Infecciones documentadas relacionadas	126 (17%)	204 (28%)	1 (11%)

Tabla 6. Comparación entre las complicaciones recogidas desde 1.986 en la base de datos ELSO en adultos con fallo respiratorio tratados con ECMO (tomado de *Brogan TV et al* (17) y las desarrolladas por nuestros pacientes durante la puesta en marcha del programa de ECMO en el HGU Gregorio Marañón.

En segundo lugar, nuestros datos confirman la necesidad de extremar el rigor en las indicaciones. Dos de nuestros nueve pacientes podrían en realidad considerarse fuera de protocolo, ya que las enfermedades pulmonares progresivas, generalmente con gran afectación intersticial, como ocurría en los casos 2 y 8, quizás no se encuentren dentro del perfil de aquellas que pueden beneficiarse del abordaje con ECMO. Esta técnica supone una aplicación de una solución extrema de soporte vital durante unos días o, a lo sumo, unas semanas a una patología cardíaca o pulmonar que hemos de tener posibilidades de curar o mejorar en ese tiempo. Es cierto que en ambos casos la ECMO nos permitió comprobar con más garantías la irreversibilidad de los procesos y que pueden encontrarse argumentos razonables para justificar

cada una de estas indicaciones (en un caso, la posibilidad de tratar una reactivación de *Citomegalovirus* y, en el otro, la oportunidad de estudiar la biopsia pulmonar y mejorar el tratamiento en consecuencia). Sin embargo, la posibilidad técnica de la oxigenación extracorpórea no debe derivar en un número excesivo de enfermos que no tengan una clara indicación.

Hemos orientado la Discusión de nuestro trabajo en este sentido, intentando exponer cuál es, a nuestro juicio, el papel actual de este tratamiento, analizando los antecedentes históricos, evidencias, razones, situación actual de la técnica en el mundo y en nuestro país y las dudas que en el momento actual ofrece, dando una valoración en conjunto con la experiencia que hemos vivido con la implantación del programa de ECMO para adultos.

Para ello, analizaremos en primer lugar los orígenes de la técnica y los primeros fracasos en adultos mientras se iniciaba su consolidación en las Unidades de Neonatología. Repasaremos luego las vicisitudes de la ECMO en las UCI de adultos aproximándonos al siglo XXI, hasta el salto cuantitativo que supusieron en 2.009 la aparición del ensayo CESAR y la epidemia de gripe A (H1N1) para valorar finalmente la situación de la ECMO en nuestro país y en nuestro hospital y analizar, incorporando nuestra experiencia, cual debiera ser actualmente el papel de la ECMO en el tratamiento de adultos con fallo respiratorio agudo.

Evolución histórica de la ECMO en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria

1. Primeros pasos en la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO): el desarrollo de la técnica y el primer gran fracaso en un ensayo clínico en adultos con insuficiencia respiratoria

Hace ya más de 40 años que fue comunicado el caso del primer superviviente a un tratamiento con membrana de oxigenación extracorpórea. La historia de la ECMO había comenzado varias décadas antes. En 1939, el cirujano cardíaco John Gibbon diseñó, en colaboración con su esposa, la primera máquina de circulación extracorpórea, culminando su investigación con la primera operación exitosa con esta técnica en 1954 (18). Para la realización de cirugía cardíaca, todo el retorno venoso se drenaba a la máquina de circulación extracorpórea, devolviéndose la sangre al territorio arterial tras su oxigenación, lo que daba la oportunidad de realizar una intervención quirúrgica sobre un corazón no latiente y completamente vacío de sangre. Sin embargo, en seguida se observó que el contacto gas-sangre en la máquina de circulación extracorpórea producía un daño directo a las células sanguíneas, así como una considerable alteración de la homeostasis de los fluidos sanguíneos. Así, se empezaron a comunicar complicaciones fatales cuando la sangre se exponía durante más de 2 ó 3 horas directamente al gas. La interposición de membranas de diferentes materiales plásticos entre la sangre y el gas resolvió una parte de los problemas, consiguiéndose mantener experimentalmente circulación extracorpórea durante días (19, 20), lo que permitió pensar a algunos investigadores en sacar la circulación extracorpórea fuera del quirófano.

El primer éxito clínico de la técnica de soporte vital prolongado con circulación extracorpórea fue comunicado por Hill et al en 1971 en un enfermo joven con SDRA (21). Tras este caso, comenzaron a publicarse resultados favorables en casos anecdóticos en niños y adultos con SDRA y con insuficiencia cardíaca grave, empezando a configurarse en los

ambientes especializados un estado de opinión favorable a la utilización de ECMO. Por ello, dada la complejidad y elevado coste de este tipo de tratamiento, en 1975 el National Institutes of Health (NIH) impulsó un ensayo clínico multicéntrico dirigido por Zapol sobre ECMO prolongada en adultos con SDRA. Éste fue, de hecho, el primer ensayo prospectivo en el que para evaluar una técnica de soporte vital se consideró la mortalidad de los pacientes como el objetivo primario del estudio, algo que décadas después parece la norma en la investigación clínica en enfermos críticos. Los resultados de este ensayo fueron publicados en 1979 (5) y supusieron, al concluirse que no mejoraba la supervivencia cuando se comparaba con el tratamiento convencional, la práctica paralización del uso de este tratamiento en adultos durante más de una década. Vistos desde una perspectiva actual, estos resultados podrían ser cuestionados en algunos aspectos: El tratamiento con ECMO se realizó exclusivamente mediante técnica veno-arterial, mientras que en la actualidad dos tercios o más de los enfermos reciben tratamiento mediante técnica veno-venosa; la ECMO se mantenía como máximo una semana, cuando ahora sabemos que pueden ser necesarios periodos mucho más prolongados en el SDRA; y, sobre todo, los conceptos de soporte terapéutico adecuado en las UCI se encontraban en una fase muy inicial de desarrollo, lo que seguramente contribuyó a la elevadísima mortalidad precoz (superior al 90%) de ambos grupos de tratamiento. Por ejemplo, la forma de ventilar a los enfermos en el ensayo, un aspecto que ahora sabemos capital en el tratamiento y pronóstico de estos pacientes, no fue la que ahora consideramos apropiada (estaba lejos de aparecer el dogma actual de “ventilación protectora”, con volúmenes corrientes infrafsiológicos, que se ha implantado en el siglo XXI). Además, de los 9 centros que participaron en el estudio, sólo 3 tenían alguna experiencia previa en ECMO antes de enrolar al primer enfermo, un hecho que probablemente lastró los resultados del grupo tratado con soporte extracorpóreo.

2. La consolidación como una técnica esencialmente aplicable a neonatos

Mientras se estaba planificando la realización del ensayo de Zapol et al con adultos (5), Bartlett y colaboradores comunicaron el primer caso exitoso de soporte extracorpóreo en un neonato con insuficiencia respiratoria (22). Estos investigadores habían trabajado con membranas de oxigenación en animales de experimentación durante más de una década y tenían experiencia en el soporte cardiorrespiratorio en cirugía cardíaca. Previamente, White et al (23) y Dorson et al (24) habían intentado sin éxito aplicar la ECMO en el fallo respiratorio del neonato.

El caso comunicado por Barlett et al (22) era un niño nacido a término con aspiración meconial cuya principal causa de hipoxia era la hipertensión pulmonar que se asociaba a un elevado shunt derecha-izquierda a través de un ductus y un foramen oval persistentes. En aquel momento no estaba aún claro, pero después se ha reconocido que la persistencia de la fisiología de la circulación pulmonar fetal (la llamada hipertensión pulmonar persistente del recién nacido) es un mecanismo fisiopatológico subyacente en la mayoría de las causas de insuficiencia respiratoria neonatal.

El éxito en ese primer caso provocó un importante desarrollo en la investigación clínica, con mejoras en las técnicas de canulación, en la anticoagulación, en las estrategias de manejo ventilatorio y en el mantenimiento de la circulación extracorpórea. En los siguientes cinco años, el grupo de Barlett ya había tratado 40 niños, con un 50% de supervivencia (25). En 1.986 ya existían en EEUU dieciocho centros que realizaban ECMO con éxito (26).

Al igual que había ocurrido dos décadas antes, cuando se empezó a someter a neonatos a intubación y a ventilación mecánica, la llegada de una nueva técnica se acompañó de una ola de escepticismo. El ya comentado fracaso del ensayo inicial en adultos alimentó aún más las

dudas sobre la ECMO. El primer ensayo clínico sobre ECMO en fallo respiratorio agudo de neonatos se publicó en 1.985, con un protocolo que intentaba evitar alguno de los sesgos que podían haberse producido en el de adultos. El estudio fue publicado en la revista de alto impacto *Pediatrics* (27), siguiéndose de abundantes críticas a la metodología, a los resultados del ensayo y a su propia esencia, considerando algunos autores que era dudosamente ético haber sometido a neonatos a una técnica de tan alto riesgo como la ECMO, a pesar de los resultados favorables encontrados finalmente.

Estas controversias indujeron a realizar un ensayo diferente dirigido por O'Rourke en el Boston Children's Hospital, obteniendo unos resultados también muy positivos que fueron comunicados en 1.989 (94% de supervivencia en el grupo tratado con ECMO) (28). Curiosamente, al contrario de lo que había ocurrido pocos años antes, en este caso las principales críticas se centraron ahora en haber privado de ECMO a los niños asignados al grupo control del ensayo. Así, en muy poco tiempo, los neonatólogos pasaron de la crítica y el escepticismo a aceptar la ECMO como un tratamiento estándar.

A mediados de los 90 se publicaron dos nuevos ensayos clínicos con neonatos que corroboraron los excelentes resultados previos (29,30). Por ejemplo, en el que mayor número de casos enroló, un amplio estudio multicéntrico realizado en Gran Bretaña, informó de una supervivencia media del 85%, oscilando entre un 98% de supervivencia en los síndromes de aspiración meconial y un 55% en las hernias diafrágicas (30). Probablemente, se puede afirmar que desde entonces ninguna Unidad de Neonatología consideraría razonable realizar más ensayos clínicos para evaluar la ECMO en ciertas patologías.

En aquellas fechas, el NIH realizó un taller de trabajo sobre la difusión de la alta tecnología en la sanidad, intentando diseñar el mejor camino desde el laboratorio a la cama del enfermo. Posiblemente de forma muy acertada, el NIH decidió usar la ECMO neonatal como

ejemplo para ello (31). En ese informe del NIH se valoraban varios aspectos facilitadores de la implantación de la ECMO neonatal que deberían ser considerados para la adecuada implantación futura de otras tecnologías en el campo sanitario. Por un lado, que la mayoría de las cuestiones técnicas habían sido extensamente estudiadas en laboratorios de experimentación antes de dar el paso a los estudios clínicos. Además, los ensayos clínicos fueron pasando bastante ordenadamente por las fases I, II y III, proporcionando intervalos de tiempo suficientes para la evaluación y discusión clínica, sin filtrarse informaciones sensacionalistas extracientíficas en la prensa que suelen ser poco apreciadas en la mayoría de los ambientes clínicos rigurosos. Asimismo, el uso de ECMO proporcionó la oportunidad de estudiar enfermos que hubieran muerto sin ese tratamiento, lo que redundó en la mejora del conocimiento de la fisiopatología cardiorrespiratoria y la mejora de otros muchos procedimientos de monitorización y soporte de los enfermos críticos. Por otro lado, se había producido un registro regular de los casos de la gran mayoría de los Centros que comenzaron a realizar ECMO, lo que contribuyó a disponer de una información actualizada de la aplicabilidad clínica de la técnica y de las mejoras que se iban produciendo. Esto ocurrió fundamentalmente porque en 1989 los clínicos e investigadores pioneros habían formalizado una organización, la Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), que luego ha tenido una notable importancia en el desarrollo ulterior de la ECMO. La ELSO, además de mantener activo desde su fundación un registro clínico de los casos, ha desarrollado guías de práctica clínica, conferencias de consenso y una abundante producción científica que hoy es considerada de referencia.

3. Reconsideración de la ECMO para niños mayores y adultos

El éxito de las indicaciones en neonatos hizo que algunos grupos fueran volviendo a reevaluar la ECMO en el tratamiento del fallo respiratorio de niños mayores y adultos. Era el momento, finales de los 80 y principios de los 90, en el que se empezaba a tomar conciencia del importante efecto deletéreo que la ventilación mecánica podía causar a los pacientes. Se empezaba a saber que las altas presiones inspiratorias y una elevada concentración de oxígeno podían causar un daño pulmonar incluso más grave que la propia patología que primariamente llevaba los enfermos a la ventilación mecánica.

Probablemente sea el grupo de Gattinoni quien más pronto empezara a retomar el uso clínico de la ECMO y trabajar en el concepto de tratar separadamente la extracción de CO₂ (mediante circulación extracorpórea, reduciendo las necesidades de volumen corriente y presión inspiratoria) y la oxigenación (mediante la insuflación de oxígeno a presiones más bajas). No parece exagerado pensar que los negativos resultados del ensayo de Zapol et al (5) todavía pesaban tanto que impedían que los investigadores reabrieran en la clínica el uso de la ECMO convencional. Así, usando una técnica peculiar de ECMO, que denominaron *Extracorporeal CO₂ Removal*, que se fundamentaba en los conceptos antes citados, comunicaron una supervivencia del 49% en casos de SDRA en adultos cuando la tasa esperada de mortalidad, basada en controles históricos, era superior al 90% (32).

Impulsados por estos datos, en los últimos años del siglo XX, varios grupos de investigadores clínicos empezaron a trabajar en la ECMO en adultos tal y como ahora la concebimos (33-35).

4. El fracaso del segundo ensayo clínico en adultos

Sin embargo, todos estos resultados volvieron a quedar empañados por un nuevo fracaso de un ensayo clínico en adultos. Morris y colaboradores (6), trabajando en un hospital de Salt Lake City, evaluaron el impacto de una estrategia que combinaba ventilación con presión-control e inversión de la relación inspiración-espriación seguida de la depuración de CO₂ mediante un circuito de derivación extracorpórea veno-venoso similar al descrito por el grupo de Gattinoni en adultos con SDRA. Para reducir sesgos, aplicaron protocolos informatizados con instrucciones estrictas sobre la forma de mantener la oxigenación y los cuidados generales de los enfermos, intentando igualar las condiciones de tratamiento de los enfermos aleatorizados a esta forma de tratamiento y de aquellos otros que recibirían una ventilación mecánica convencional. El seguimiento de los protocolos fue muy elevado, considerándose una adherencia efectiva superior al 85% de las propuestas.

La diferencia en la supervivencia a 30 días no fue estadísticamente significativa entre los 21 enfermos sometidos a ECMO (33%) y la de los 19 de la rama de tratamiento estándar (que incluso tuvieron una supervivencia numéricamente algo mayor, del 42%, $p=0,8$). Después de esos 30 días de seguimiento no se produjo ninguna nueva muerte entre los enfermos, destacando los autores que la supervivencia total de los grupos (un 38%) fue cuatro veces más alta que la esperada cuando la compararon con datos históricos ($p<0,01$), lo que demostraba, probablemente, la eficacia del protocolo general de tratamiento desarrollado.

La PaO₂ media fue de 59 mmHg en ambos grupos, necesitando una intensidad de tratamiento ventilatorio equivalente (alrededor de 2,5 cambios diarios de PEEP y 5 cambios diarios de FiO₂) (6). Con estos resultados en la mano (ausencia de modificación del pronóstico y

ausencia de modificación de los requerimientos de tratamiento), la ECMO volvió a desaconsejarse en el SDRA en adultos.

5. El uso de la ECMO en adultos en el final del siglo XX y principios del XXI, hasta el ensayo clínico CESAR y la epidemia de gripe A (H1N1)

A pesar de los resultados del ensayo de Morris y colaboradores (6), el registro de actividad de la ELSO se mantuvo relativamente constante, en cifras que oscilaban entre los 80 a 130 casos al año de SDRA en adultos tratados con ECMO (36) hasta la aparición de dos hechos que han modificado sustancialmente la realidad de esta técnica: la comunicación de los resultados del ensayo CESAR y la epidemia de gripe A (H1N1). Trataremos luego por separado ambas cuestiones pero posiblemente sea interesante destacar la actividad y resultados anteriores de varios grupos de investigadores.

El grupo de Michigan ha sido uno de los más firmes valedores de esta técnica durante los años en los que existían más dudas respecto a su indicación. En una revisión de su experiencia durante 14 años describen 255 adultos que recibieron ECMO, dentro de un total de 405 enfermos que presentaron un SDRA con una $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg y que tenían por ello una mortalidad esperada del 80 al 100%, según su experiencia. Dentro del grupo tratado con ECMO, 138 sufrían una lesión pulmonar primaria y el resto una lesión secundaria. En su experiencia, el 67% de los enfermos fueron tratados satisfactoriamente con ECMO y el 52% sobrevivió. Los investigadores identificaron varias variables pre-ECMO que conferían un peor pronóstico, tales como la edad, un $pH < 7.10$, la propia relación PaO_2/FiO_2 y el número de días previos en ventilación mecánica (37). Este estudio, publicado en 2.004, afirmaba que, en contra de la opinión imperante en aquel momento, la ECMO debería ya ser incluida en los algoritmos de tratamiento del SDRA en adultos.

Otra revisión similar, llevada a cabo en la Universidad alemana de Freiberg, describe una supervivencia parecida en enfermos con SDRA tratados con ECMO. Así, estos autores

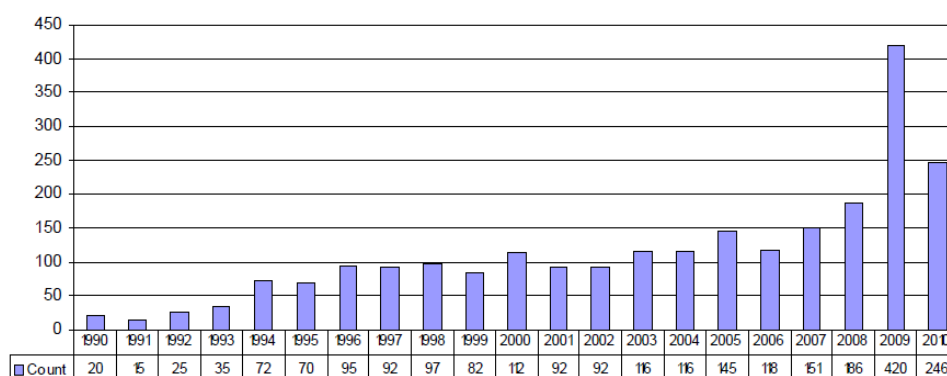
durante una experiencia de 9 años, trataron a 245 enfermos con SDRA, aplicando ECMO a 62 de ellos, con una supervivencia del 55% en el grupo de ECMO y del 61% en el de no-ECMO, naturalmente menos grave, lo que les lleva a considerar que, a pesar de las limitaciones de un estudio observacional retrospectivo de estas características, la ECMO debería ser una alternativa a considerar en los casos más graves de SDRA (38).

La ECMO también ha tenido un papel relevante en el tratamiento de la disfunción grave del injerto en el trasplante pulmonar. En la serie con un número mayor de casos publicada hasta la fecha, Mason et al. comunicaron el uso de ECMO en 22 enfermos de un total de 427 trasplantados durante un periodo de 15 años, con una supervivencia al año del 40% (39).

6. El registro ELSO en adultos con insuficiencia respiratoria aguda grave

Como comentábamos anteriormente, la ELSO ha mantenido un minucioso registro internacional de pacientes desde 1.986 (36). Para poder enviar los casos a ese registro es necesario pertenecer a esa Sociedad, algo que es voluntario y no gratuito, por lo que lógicamente el Registro ELSO no informa de la totalidad de los casos realizados en el mundo. Por ejemplo, nuestros nueve casos no están comunicados a ese Registro. Sin embargo, la mayoría de los principales grupos que han trabajado en soporte vital extracorpóreo se han mantenido desde sus orígenes en la ELSO, por lo que sus datos son una muestra muy válida de la evolución de la actividad y resultados clínicos de estas técnicas.

En lo referente al tratamiento de adultos con insuficiencia respiratoria grave, el registro ELSO mostraba un número de casos relativamente constante hasta 2.008, quizás con una moderada tendencia al aumento desde 2005, como puede verse en la Figura 3. En 2009, se registraron 420 enfermos y en 2010, aunque el número bajó a 246, prácticamente se duplicaron los casos de años anteriores. La Tabla 7 resume las patologías tratadas, duración de la ECMO y supervivencia de estos enfermos.



Fi

Figura 3. Número de casos en el registro de la ELSO de adultos con insuficiencia respiratoria aguda tratados con ECMO entre 1990 y 2010 (tomado de referencia 41)

Tabla 7. Experiencia internacional (registro ELSO) en ECMO en adultos con insuficiencia respiratoria grave

<i>Diagnósticos</i>	<i>número</i>	<i>Duración media de ECMO (h)</i>	<i>Duración máxima de ECMO (h)</i>	<i>Supervivencia (%)</i>
<i>Neumonía viral</i>	107	271	1357	65
<i>Neumonía bacteriana</i>	423	236	1585	59
<i>Neumonía aspirativa</i>	61	208	1663	61
<i>SDRA postoperatorio o trauma</i>	203	237	1326	52
<i>SDRA, de otra causa</i>	349	293	5014	48
<i>Fallo respiratorio agudo, no SDRA</i>	121	241	1083	55
<i>Otro</i>	1.142	194	3018	52

Tabla 7. Registro ELSO hasta diciembre de 2.010. ECMO en insuficiencia respiratoria aguda en adultos (≥ 16 años). SDRA: Síndrome de *Distress* Respiratorio Agudo.

Anteriormente se había publicado un interesante estudio con un análisis más detallado de los 1.473 casos de adultos con fallo respiratorio grave tratados con ECMO y recogidos en la base de datos de la ELSO desde 1.986 hasta 2.006 (17). Ese estudio nos describe que se trataba de una población muy joven, con una edad media de 34 años, y con una supervivencia hospitalaria algo mayor al 50%. La mayoría de los enfermos (78%) habían sido tratados con ECMO-VV. Usando un modelo multivariado, se observaba un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes de mayor edad, en aquellos que habían estado un mayor número de días en ventilación mecánica antes del tratamiento con ECMO, en ciertas causas de insuficiencia respiratoria (presentaba un peor pronóstico el SDRA que en otras causas de fallo respiratorio), en los tratados con ECMO-VA frente a los que recibieron ECMO-VV y en los que sufrieron complicaciones graves durante la ECMO (hemorragias mayores, ruptura del circuito, etc.)

Algunos aspectos concretos de este importante estudio de cohortes merecen a nuestro juicio ser comentados más ampliamente:

- 1) En primer lugar, la asociación detectada entre la mortalidad y la duración previa de la ventilación mecánica antes de la ECMO (un hecho también destacado por otros autores (40)) desaparecía cuando se analizaban por separado los 600 casos más recientes, correspondientes al periodo 2.002-2.006. La clave de la estrategia de la utilización de ECMO en estos enfermos es proporcionar un adecuado intercambio gaseoso limitando el daño pulmonar inducido directamente por la ventilación mecánica. En los últimos años las estrategias de “ventilación protectora” se basan en este principio y los resultados del registro ELSO posiblemente reflejen también una mejora reciente en este aspecto del tratamiento de los enfermos. Desafortunadamente, no se recogieron variables como el volumen corriente empleado o la presión estática al final de la espiración o “presión meseta” (algunos de los determinantes principales de las estrategias de ventilación protectora), por lo que esta cuestión no puede ser valorada con mayor precisión. En todo caso, parece dudoso que la duración previa de la ventilación mecánica sea un factor limitante fundamental si se ha llevado a cabo una adecuada estrategia ventilatoria protectora.
- 2) Por otro lado, merece un comentario aparte el hecho de que la ECMO-VV se asocie a una menor mortalidad. En realidad, la ECMO-VV, al contrario que la ECMO-VA, no proporciona asistencia circulatoria directa. A lo sumo puede hacerlo de forma indirecta moderada, al mejorar la oxigenación y permitir la reducción del soporte ventilatorio (41,42). Nuestra experiencia con el caso nº 8 confirma que esta mejoría hemodinámica puede ser muy marcada en algunos pacientes. Parece difícil de entender que una técnica que proporciona una mayor asistencia se asocie a una mayor mortalidad. Quizás el aparente beneficio de la ECMO-VV puede deberse quizás a menor gravedad de la población seleccionada, dado que la técnica de ECMO-VA tiende a reservarse para enfermos con inestabilidad hemodinámica grave. Aun así, con estos resultados, parece

la ECMO-VV el procedimiento de elección en adultos con fallo respiratorio sin compromiso hemodinámico.

- 3) Puede ser discutible la extrapolación de los resultados del Registro ELSO a otros Centros. Los criterios de selección y los protocolos de tratamiento de los enfermos están lejos de ser uniformes y dependen mucho de la experiencia local de cada grupo. Por lo tanto, los resultados de esta cohorte no pueden ser generalizados ni, por sí mismos, garantizan tampoco una superioridad de la ECMO sobre la terapia convencional. Además, el proceso de implantación de ECMO en un nuevo centro se asocia necesariamente con una curva de aprendizaje (43), tal y como corroboran también nuestros resultados.

7. El ensayo CESAR

En el año 2.009 se comunicaron los resultados finales de un ambicioso ensayo clínico que se había llevado a cabo en Reino Unido entre 2.001 y 2.006 con el objetivo de evaluar la seguridad, eficacia y coste-efectividad de la ECMO en el tratamiento del fallo respiratorio agudo del adulto comparada con el soporte ventilatorio convencional (conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure, CESAR) (7). Sus resultados, al contrario de lo que ocurrió en los estudios dirigidos por Zapol y Morris, son favorables al tratamiento con ECMO. En realidad, se trata del primer ensayo que en una década ofrece un resultado positivo en el tratamiento de alguna forma de soporte ventilatorio del SDRA. Por todo ello, vamos a analizar en profundidad este estudio.

El primer aspecto a destacar es que el ensayo CESAR está diseñado específicamente para evaluar la técnica en el Sistema de Salud Británico. La particular filosofía de la organización sanitaria en ese país hace hincapié en la centralización de los procesos complejos en hospitales de referencia. El diseño del estudio y las conclusiones concuerdan con esta forma de organización sanitaria, proclive a un análisis riguroso coste-eficiencia de estos procesos, y los resultados del ensayo nos informan específicamente no tanto de la técnica de ECMO sino, más propiamente, de un conjunto de medidas entre las que se incluye el traslado de los enfermos a un hospital que tiene capacidad de aplicarles ECMO si fuera necesario.

Así, en Gran Bretaña, la ECMO se realiza sólo en cuatro hospitales repartidos por su geografía, a los que son derivados los enfermos susceptibles de ese tratamiento. Esta manera de enfrentarse al problema confiere una gran experiencia a los Centros acreditados, pero

también obliga a mantener una red sanitaria muy disciplinada en la detección de los casos de riesgo y entrenada en el traslado de pacientes extraordinariamente complicados.

El ensayo se dirigió desde uno de estos Centros de referencia, el Hospital Greenfield de Leicester, lugar en el que se centralizó la ECMO de pacientes provenientes de otros 103 hospitales del Reino Unido en los que, esencialmente, se identificaban enfermos con fallo respiratorio grave y reversible, sin contraindicaciones para la anticoagulación y con una semana o menos de ventilación mecánica con presiones o concentraciones de oxígeno elevadas. Una vez detectado el caso, los médicos responsables consultaban telefónicamente con el hospital de Greenfield y, si se consideraba que el enfermo era adecuado, proponían a sus familiares la entrada en el ensayo. Si estos aceptaban, se procedía entonces a la aleatorización del caso, distribuyéndose los pacientes con una relación 1:1, de forma que la mitad de los enfermos se trasladaban al hospital de Greenfield y la otra mitad se mantenían en su hospital de origen, sin posibilidad de ECMO. Los autores intentaron diseñar un estudio esencialmente pragmático, por lo que consideraron lo más adecuado dejar el manejo de estos últimos enfermos al criterio de la práctica habitual de cada hospital, recomendando simplemente una estrategia general de ventilación protectora estándar.

De esta forma, el estudio permitió comparar los resultados obtenidos en 90 enfermos asignados aleatoriamente a ser trasladados al Centro de ECMO con otros 90 asignados a tratamiento convencional. El hallazgo fundamental del ensayo CESAR es que el grupo asignado a ser trasladado al hospital de referencia de Greenfield presentó una mayor supervivencia (63% frente a 47%, $p < 0.01$) y una mejor calidad de vida en los supervivientes a los 6 meses. En consecuencia, los autores recomiendan transportar a los pacientes con SDRA a un servicio de

referencia regional con disponibilidad de ECMO, con el objeto de mejorar los resultados y reducir costes.

A nuestro juicio, algunos aspectos del ensayo CESAR merecen un comentario adicional:

1. Es necesario destacar que los resultados se expresan por intención de tratamiento y no por cumplimiento de protocolo. Esto significa que, en realidad, la ECMO (siempre ECMO-VV) fue aplicada finalmente sólo a 68 de los 90 enfermos trasladados (75% de los asignados para traslado a Greenfield), principalmente porque antes de decidir la instauración definitiva de la ECMO se realizó una prueba de ventilación en decúbito prono, que en 16 ocasiones resultó suficiente para el adecuado tratamiento del enfermo. Los 6 casos restantes fallecieron por diferentes causas antes de poder aplicarse ECMO. De hecho, la supervivencia del grupo tratado realmente con ECMO fue del 52%, algo menor que la del tratamiento convencional en uno u otro hospital (58%, $p=NS$.)
2. La validez externa del ensayo también tiene algunas limitaciones. En realidad, durante esos cinco años de estudio, se detectaron 766 pacientes potencialmente elegibles. Es interesante observar que 103 casos no se incluyeron por falta de camas en el hospital de Greenfield. Ello supone estar evaluando un tratamiento vital que el sistema sanitario no puede proporcionar por falta de recursos, con el modelo de organización propuesto, a casi la mitad de los enfermos que pueden tenerlo indicado, lo cual, a nuestro juicio cuestiona seriamente cualquier posibilidad de la creación de centros de referencia con la misma metodología organizativa. Además, se desecharon otros 86 enfermos por ventilación mecánica superior a una semana, algo que ya hemos comentado que puede ser discutible, y en 81 se consideró fútil continuar el tratamiento. La consideración de

futilidad en un enfermo crítico siempre tiene un cierto componente de subjetividad y cabe pensar que otros grupos con otros criterios más laxos pudieran incluir enfermos más dudosos en ECMO, lo que podría hacer variar sus resultados, probablemente empeorándolos.

3. La necesidad de traslado a un centro especializado también complica la evaluación de los resultados. El centro de Greenfield proporciona asistencia de ECMO para adultos de forma ininterrumpida desde 1.989 y actualmente trata con esta técnica a unos 50 pacientes al año, lo que implica una carga de experiencia que no permite generalizar los resultados. Además, fue relativamente considerable el número de familias que rechazó la inclusión en el estudio (treinta y tres). No parece descabellado pensar que uno de los factores limitantes en la decisión familiar fuera el traslado de su pariente a otro hospital de otra ciudad y que, posiblemente, si se les hubiera ofrecido ese tratamiento en el hospital en el que ya se encontraba el enfermo hubiera habido menos resistencia.

En este sentido, nos parece destacable que el traslado de los enfermos fue llevado a cabo por el propio equipo especializado en ECMO del Hospital de Greenfield que viajaba hasta el hospital en el que se encontraba el paciente y reevaluaba in situ el caso. En varias ocasiones, el traslado se produjo por avión, en colaboración con la fuerza aérea británica (RAF). A pesar de ello, se produjeron cinco fallecimientos durante el traslado o poco antes de él. Aunque, lógicamente, como corresponde a un análisis por intención de tratamiento, todos estos fallecimientos fueron cuantificados en el ensayo como asociados a la ECMO, en realidad esa técnica nunca se aplicó a esos enfermos.

4. El análisis económico es un aspecto clave del ensayo CESAR. El detallado análisis de coste-efectividad de los casos que se incluye en el estudio permitió estimar que el tratamiento con ECMO aportaba una mejora moderada de los *quality-adjusted life-years* (QALYs) a los 6 meses de seguimiento. Un modelo predictivo desarrollado estimaba un precio por QALY de 19.200 libras esterlinas (IC 95% 7.600 - 59.200) (el cambio de la libra suele mantenerse estable alrededor de 1,15-1,17 euros, lo que deja el IC95% en unos 8.500 – 70.000 euros, en números redondos).

Como demuestra la amplia horquilla del intervalo de confianza, el coste por paciente fue muy variable, pero, en promedio, cada enfermo asignado a ECMO costó más del doble que el asignado a tratamiento convencional (74.000 frente a 33.500 libras esterlinas). Los autores consideran, no obstante, que el coste por QALY está dentro de los márgenes de lo que, en general, las agencias de evaluación de tecnología sanitaria consideran aceptable. Además, el número de enfermos susceptibles de este tratamiento es relativamente pequeño comparado con otras enfermedades, por lo que no representa un cargo inasumible para un sistema sanitario occidental y, en opinión de los autores, podría abaratarse el proceso mejorando algunos aspectos como, por ejemplo, los procedimientos de traslado de los enfermos (una curiosidad del estudio es que consideran excesivamente caras las tarifas aeronáuticas de la RAF).

Los análisis coste-efectividad y las evaluaciones económicas de las tecnologías sanitarias son herramientas fundamentales en el establecimiento de prioridades. En Estados Unidos, Canadá y en algunos países europeos se considera que una intervención sanitaria presenta una relación coste-efectividad aceptable si el coste adicional de cada año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado es inferior a 50.000 dólares e inaceptable cuando supera los 100.000 dólares por AVAC. Aunque esos límites se establecieron de una forma relativamente arbitraria

hace más de una década, se suelen usar aún frecuentemente como referencia general para hablar de que una intervención es o no eficiente. Por ejemplo, en una revisión de estudios coste/utilidad (que expresan los resultados como coste/AVAC) en la que se evaluaron 228 artículos y 647 intervenciones, se observó que el 34% de los trabajos seleccionados establecía explícitamente que sería aceptable un coste por AVAC inferior a 100.000 dólares (44).

En España los estudios de coste-efectividad son relativamente escasos. Sacristán y colaboradores han analizado específicamente los límites y criterios utilizados en España para recomendar la aceptación o rechazo de una intervención sanitaria en función de su coste-efectividad. Estudiando 20 evaluaciones económicas completas publicadas en las que se valoraban 82 intervenciones sanitarias, observaron que en nuestro país se recomendó la adopción de la intervención sanitaria cuando el coste por AVAC era inferior a 30.000 euros (del año 2.002) (45). Un único estudio con un coste superior a 120.000 euros/AVAG recomendó la no adopción de la intervención y, los valores intermedios, entre 30.000 y 120.000 euros, se encontraban en una zona de incertidumbre respecto a la recomendación. Asumiendo la extrapolación de los resultados del ensayo CESAR a nuestro medio, nos encontraríamos con que la ECMO sería también una intervención coste-eficiente y recomendable desde el punto de vista socio-sanitario.

8. La pandemia de Gripe A (H1N1) y la ECMO

La pandemia de gripe A (H1N1) coincidió con la divulgación de los resultados del ensayo CESAR. Un pequeño número de enfermos afectados por esta enfermedad desarrolló un SDRA grave y progresivo, a menudo asociado a fracaso de otros órganos (9,10,46). La importancia del fallo respiratorio de estos enfermos condujo a que algunos de ellos recibieran tratamiento con ECMO. Sin embargo, la tasa de utilización de esta técnica varió ampliamente. Así, en los registros australianos y neozelandeses se observa que casi el 12% de los enfermos que requirieron ventilación mecánica recibieron tratamiento con ECMO (10), mientras que la tasa en Canadá fue del 4,2% (9), en Irlanda del 5,2% (47) o en Chile del 6,4% (48). En España no llegó al 3%, incluyendo los casos descritos en este trabajo (49).

En la serie de casos australiana y neozelandesa se informó de una supervivencia de un 70% en los enfermos tratados con ECMO (50). Sin embargo, la interpretación de unos resultados tan favorables se complica por el buen número de factores de confusión que influyen en la selección y el pronóstico de estos enfermos.

El estudio más interesante que ha intentado aclarar el impacto de la ECMO en estos casos ha sido realizado también por el mismo grupo de investigadores que realizaron el ensayo CESAR. Así, para evaluar con más precisión el impacto de la ECMO en el pronóstico del SDRA relacionado con la gripe A (H1N1) el grupo del Hospital Greenfield comparó la mortalidad de los enfermos transferidos a su hospital para ECMO durante la pandemia con un grupo control equivalente compuesto por otros pacientes que no fueron trasladados (51). Los datos de estos últimos provenían del *Swine Flu Triage study* (SwiFT), que fue un estudio de cohortes prospectivo de los pacientes con gripe A (H1N1) sospechada o confirmada que requirieron cuidados intensivos en Gran Bretaña (52). En esa cohorte participaron 192 hospitales que se

comprometieron a volcar sus datos en una página web habilitada para ese fin entre el 3 de septiembre de 2.009 y el 31 de enero de 2.010. En ese periodo de tiempo se registraron en la base de datos 1.756 pacientes, de los cuales 1.481 se consideraron luego no susceptibles de ECMO o no comparables (entre otras razones porque casi 450 no recibieron ventilación mecánica, otros 450 eran menores de 17 años o mayores de 70, más de 100 tenían una enfermedad pulmonar crónica que desaconsejaba la ECMO y 13 fueron propuestos de hecho al hospital de referencia para ECMO pero éste los rechazó por considerar que no se beneficiarían del tratamiento).

Los 195 enfermos restantes fueron utilizados para comparar su pronóstico con los 80 transferidos para ECMO a Greenfield durante el mismo periodo, utilizando diferentes técnicas estadísticas para configurar grupos apareados. En resumen, se agruparon pacientes de edad y pesos parecidos, con una cantidad similar de días en ventilación mecánica previos al momento de la indicación de ECMO, y con parecidas magnitudes de la alteración del intercambio gaseoso y de la repercusión de su enfermedad sobre la función de los diferentes órganos y sistemas. Además, utilizando un análisis multivariado, se calculó un *propensity score*, en el que se incluyeron, además de las variables antes escritas, otras como el uso de óxido nítrico o ventilación con alta frecuencia o posición de prono, la necesidad de depuración extrarrenal, situación gestacional o la terapia antiviral recibida, de forma que cada paciente transferido para ECMO fue agrupado con otro no trasladado que no difería en este *score* más de una desviación estándar.

De los 80 enfermos trasladados al hospital de Greenfield, 69 recibieron finalmente ECMO (87%) y 22 murieron (27,5%). Utilizando la técnica estadística antes descrita, se consiguieron agrupar 75 pares de enfermos. La mortalidad hospitalaria fue del 24% entre los 75 trasladados para ECMO y del 53% entre los no trasladados (RR 0,45, IC 0,26-0,79.)

Obviamente, un estudio como éste tampoco sirve para zanjar completamente las dudas que pudieran existir sobre este tratamiento. El número de factores de confusión analizado, aunque amplio, no deja de ser limitado. Es posible, por ello, que algunos de los enfermos no fueran transferidos al Centro de referencia por ser considerados demasiado graves por aspectos que no están suficientemente aclarados en las variables consideradas. Además, como corresponde a un estudio de estas características, el manejo de los enfermos no trasladados no fue protocolizado específicamente, mientras que los que llegaron a Leicester fueron sometidos, recibieran luego ECMO o no, a un tratamiento completamente estandarizado y uniforme, aspecto que quizás pudiera contribuir sustancialmente a la diferencia de mortalidad entre los dos grupos. Por último, no necesariamente son generalizables las consecuencias de lo que ocurre con la gripe A (H1N1) con otros supuestos de insuficiencia respiratoria. Sin embargo, es necesario reconocer que estos resultados refuerzan los hallazgos del ensayo CESAR en el sentido de apoyar el tratamiento de adulto con SDRA en ambientes capaces de proporcionar ECMO.

Por el contrario, Miller et al han publicado, aún en formato *Abstract*, un registro nacional (53) que ofrece resultados conflictivos con los anteriores. La cohorte de Miller está constituida por todos los enfermos con criterios de elegibilidad para ECMO registrados en el ARDS Network H1N1 Influenza Registry en Estados Unidos (esencialmente, hipoxemia grave en los 7 primeros días de ventilación mecánica). En el estudio, los 31 enfermos sometidos a ECMO son comparados con los otros 569 que fueron tratados con ventilación mecánica protectora convencional. Noventa y uno (16% de estos fueron considerados elegibles para ECMO). La supervivencia a 60 días no difirió entre el grupo tratado con ECMO (52%) y el grupo de tratamiento conservador (66%) ($p=NS$).

La ECMO en España

La experiencia en esta técnica en adultos es muy reducida en nuestro país y casi se encuentra confinada al ámbito de la cirugía cardíaca, y, por lo tanto, a la indicación de insuficiencia cardíaca perioperatoria. La Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular (SECTCV) lleva realizando un registro voluntario de actividad general desde mediados de los 90, y desde 2007 un registro específico de asistencias ventriculares que nos ofrece la posibilidad de seguimiento del uso de estas técnicas en nuestro medio. La siguiente figura (Fig. 4) muestra los casos registrados desde 1993. Observándose un notable incremento de estos tratamientos en los últimos años (55).

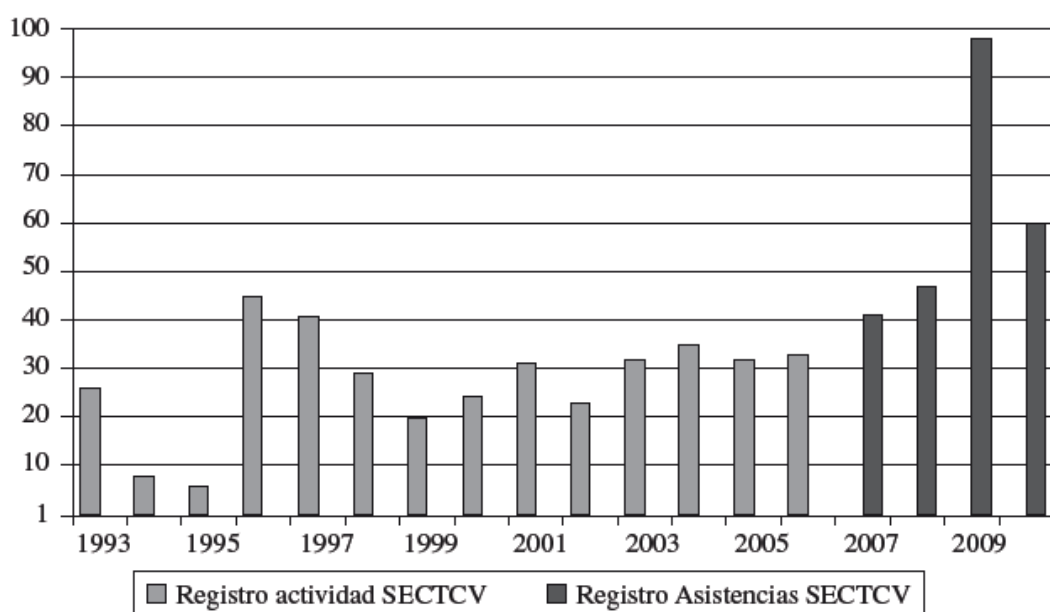


Figura 4. Número anual de asistencias implantadas en España. Hasta 2.006, las declaradas en el registro general de la SECTCV y desde 2.007, en el registro específico de asistencias ventriculares (55).

Desde que comenzó en 2.007 a recoger de forma prospectiva la actividad de los 15 principales centros nacionales, entre los que se encuentra el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, se han comunicado a este registro 246 casos hasta el año 2010. Las principales indicaciones fueron el shock postcardiotomía (59 casos), pretrasplante cardíaco

(57 enfermos) y shock postinfarto agudo de miocardio (46 casos). La mortalidad hospitalaria fue del 57% (140 enfermos, 108 con el dispositivo). No obstante, la tasa de altas tras conseguirse la recuperación ventricular fue del 71% y tras conseguirse trasplantar a los enfermos, del 80%.

En lo que respecta al objeto de nuestro estudio, el dato más interesante de este registro radica en que la ECMO ya supuso el mayor número de implantes (117 casos), seguido casi por igual por 56 asistencias izquierdas y 54 biventriculares, mientras que 19 enfermos recibieron una asistencia ventricular derecha.

Sin embargo, durante esos 4 años, sólo 11 de los 117 casos fueron “ECMO respiratorios” con derivación veno-venosa, presentando una elevada mortalidad (62%). El resto de los casos fueron ECMO-VA, en su mayoría realizados mediante canulación percutánea. En general, los pacientes tratados con ECMO estuvieron menos tiempo en asistencia (un promedio de 158 horas, frente a 414 horas de la asistencia izquierda y 254 horas de la biventricular) y tuvieron mejor pronóstico (mortalidad del 48% en ECMO, frente a un 73% en la asistencia biventricular o un 52% en la izquierda). Unos resultados especialmente favorables para la ECMO han sido los obtenidos en las miocarditis (100% de supervivencia) y en el grupo de pacientes que llegaron a ser trasplantados, en los que la mortalidad fue tan sólo del 18%.

Bonastre et al han informado recientemente de la utilización de ECMO en España en adultos durante la epidemia de gripe A (H1N1) (49). Utilizando un registro prospectivo llevado a cabo en 148 hospitales nacionales pudieron analizar 300 enfermos ingresados en las UCI españolas. Doscientos treinta y nueve (79%) de ellos necesitaron ventilación mecánica y se utilizó ECMO en 9 (3%), de los que sobrevivieron 4 (44%). Los hospitales españoles que implantaron la ECMO fueron cinco: H. Universitario La Fe (Valencia), H. Universitario Reina Sofía (Córdoba), H. U. Marqués de Valdecilla (Santander), H. U. Clínic (Barcelona) y el nuestro, H. U.

Gregorio Marañón (Madrid), de forma que entre los nueve enfermos citados se encuentran los casos de gripe incluidos en este estudio.

Todas las ECMO se implantaron en el hospital que comunicó los casos, salvo en un paciente en el que se desplazaron los médicos del H. U. La Fe al H. de Játiva en el que se encontraba el paciente, se implantó el dispositivo y fue trasladado al hospital de referencia con el soporte respiratorio de la ECMO. Es destacable este hecho porque en el ensayo CESAR ningún enfermo fue trasladado al Hospital Greenfield en asistencia con ECMO (7). Sin embargo, existe amplia experiencia en países como Australia o Nueva Zelanda (10), Italia (55) o Suecia (56) en los que el 56% (36/68), 46% (28/60) y el 92% (12/13) de las ECMO se implantaron en pacientes con gripe A (H1N1) ingresados en hospitales que no disponían de la técnica y fueron posteriormente trasladados a los hospitales de referencia. Este modo de proceder parece además ser seguro y sin complicaciones reseñables en series relativamente voluminosas, de hasta 40 pacientes trasladados con la ECMO ya implantada (57). En nuestra experiencia, hemos trasladado a una paciente (caso nº 8) a realizar una TC craneal, lo que en nuestro centro requiere también el uso de ascensores, comprobando efectivamente la seguridad de la técnica durante traslados complejos.

Nuestra cohorte y el estudio caso-control

Nuestro estudio caso-control apoya los resultados de Noah et al (51), favorables al uso de ECMO. Nuestros enfermos eran más graves que los casos utilizados como controles y, sin embargo, la mortalidad, aunque sin alcanzar una diferencia con significación estadística, era menor. En el modelo multivariante explicativo de la supervivencia de estos enfermos aparece la utilización de ECMO como el principal factor de protección una vez controlado el sesgo de la gravedad de los pacientes. Estos hallazgos demuestran que hemos realizado la selección de enfermos con criterio de “rescate”, en situación de extrema gravedad y, a nuestro juicio, permite avalar la decisión de poner en marcha el programa de ECMO, en el sentido de sugerir seriamente que esta técnica puede ser superior al tratamiento estándar cuando se aplica a los enfermos más graves.

Un aspecto que no podemos pasar por alto es el de la elevada mortalidad de nuestra cohorte de enfermos con SDRA. Probablemente ello es fundamentalmente el reflejo de la forma de inclusión de los enfermos. Aunque los enfermos se catalogaron y clasificaron de forma prospectiva, parece evidente que cuando se resalta el diagnóstico de SDRA, se hace porque este síndrome es uno de los aspectos dominantes del curso clínico del enfermo, mientras que formas más leves de SDRA pueden quedar en un segundo plano de apreciación en los diagnósticos finales. El estudio en el que se ha publicado recientemente la redefinición de SDRA aporta una interesante información sobre la mortalidad actual en este cuadro (1). Así, para elaborar la denominada “definición de Berlín” se acumuló la información proveniente de 7 recientes bases de datos, analizando la mortalidad a 90 días y un objetivo compuesto de mortalidad y desconexión de la ventilación mecánica. Al igual que en nuestros casos, variables fisiológicas como la *compliance* pulmonar o de tratamiento como la PEEP no contribuyeron a mejorar la capacidad de predicción de la mortalidad o gravedad de sus SDRA. Solamente la

hipoxia relativa, cuantificada por la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, permitió establecer tres categorías que discriminaban la morbilidad de la población. Nuestra cohorte, con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ media inferior a 100 mmHg, se encuentra dentro del escalón más grave (el denominado *ARDS severe* en la definición de Berlín, cuya mortalidad fue del 45%) (1). Pensamos que nuestro exceso de mortalidad (64% de mortalidad en UCI y hospitalaria) puede atribuirse al citado sesgo de selección.

En todo caso, este posible sesgo de selección de la cohorte nos facilitó seleccionar una muestra de controles con gravedad extrema, demostrada por la necesidad de aplicar técnicas especiales de ventilación, en cierto modo tratamientos de rescate ante enfermos en los que la ventilación mecánica protectora convencional se mostraba insuficiente. Estos controles nos han permitido una valoración muy ajustada de la aplicación de ECMO en nuestra práctica clínica convencional, un tratamiento que hemos usado cuando incluso estas medidas no nos permitían un soporte ventilatorio satisfactorio. La mayor gravedad de los enfermos tratados con ECMO que la que presentaban sus controles demuestra este perfil clínico: pacientes más comprometidos clínica y ventilatoriamente que incluso los más graves de nuestra base de datos, a pesar de lo cual la mortalidad ha mostrado una neta tendencia a ser menor que en los controles que quizás pudiera comprobarse cuando la muestra alcance un tamaño mayor. Nuestros datos confirman también el alto grado de consumo de recursos sanitarios que conllevan estos enfermos, al añadirse al gasto de los propios dispositivos y personal entrenado en ECMO, unas estancias en UCI y en el hospital que prácticamente duplican a las del grupo control.

¿Existen razones para el cambio de opinión sobre la ECMO en adultos con insuficiencia respiratoria, y debe ya ser incluida en nuestro arsenal terapéutico?

a) Razones para dudar sobre la implantación de un programa de ECMO en adultos con insuficiencia respiratoria

a. Insuficiente consistencia bibliográfica

Las reglas bioéticas ortodoxas exigen una evidencia convincente de que los tratamientos producen más beneficios que perjuicios a los enfermos a los que se les aplica. La evidencia más convincente es la que proviene de experimentos rigurosos, generalmente ensayos clínicos, estudios con un protocolo claro y explícito que incluya la intervención experimental y los criterios de selección de los enfermos que permitan la repetición por parte de otros investigadores para la confirmación de los resultados.

En realidad, la literatura relacionada con la ECMO en adultos ha estado dominada por los estudios observacionales, la comunicación de experiencias clínicas, las revisiones de carácter literario y los artículos editoriales o de opinión. Los grupos más favorables al empleo de ECMO en adultos argumentan razonablemente que la ausencia de beneficios en los primeros ensayos clínicos podría ser el resultado de estrategias ventilatorias lesivas, tanto para los enfermos en ECMO como para los de los grupos control, al uso de ECMO-VA en vez de ECMO-VV y al uso de una tecnología menos avanzada que la actual. Sin embargo, es necesario reconocer que el aval científico de calidad para este tratamiento es notablemente escaso.

El reciente ensayo CESAR, que ha mostrado una mejora de un 16% de supervivencia a largo plazo asociada a la ECMO, a expensas de doblar el coste del tratamiento (7), adolece de algunas limitaciones notables. Por un lado, la reproducibilidad de ese estudio está limitada por los condicionantes de la organización sanitaria británica. Además, los ensayos clínicos se diseñan para conseguir la máxima evidencia clínica de la eficacia de un tratamiento y, por lo tanto, se realizan en entornos clínicos extraordinariamente favorables, tal y como sin duda ocurre en el especializado ambiente de trabajo del hospital de Greenfield. Los estudios clínicos de efectividad, como el nuestro, nos proporcionan una visión más realista de los resultados en la práctica ordinaria, habitualmente en ambientes con recursos más limitados, y ofrecen una estimación de la validez externa de los resultados de los ensayos clínicos.

Podría argumentarse, sin embargo, que puede ser poco razonable testar la validez externa de un procedimiento mediante un estudio como el nuestro si no se ha documentado indudablemente la validez interna del mismo, esto es, si no se ha demostrado el efecto beneficioso de una intervención cuando se aplica en las condiciones más favorables. No obstante, es cierto que la magnitud del beneficio de un tratamiento puede ser tan grande que se produzca la rápida adopción del mismo sin pasar por un previo ensayo clínico. Eso fue lo que ocurrió, por ejemplo, con el tratamiento con penicilina de las neumonías neumocócicas en los años 40. Sin embargo, esto es ya extraordinariamente infrecuente. Este supuesto no se da, desde luego, con la ECMO.

Roger Bone hace ya un cuarto de siglo (58) hizo algunas importantes observaciones sobre las dificultades de interpretar estudios observacionales. Entre ellas cabe destacar la dificultad de identificar claros criterios diagnósticos del proceso y la medida de los efectos adversos o de las complicaciones subsecuentes al tratamiento estudiado. Bone también hacía hincapié en la necesidad de profundizar en los costes de los procedimientos analizados. En concreto, refiriéndose específicamente a la ECMO, Bone señalaba que “sería difícil instituir esa

terapia sin que dispongamos de una mejor evidencia de su beneficio". La mejora y el relativo abaratamiento de la tecnología utilizada, así como los resultados del ensayo CESAR y otras evidencias indirectas que hemos comentado extensamente, han revitalizado este tratamiento. Sin embargo, no se puede afirmar categóricamente cuál es el papel actual, basado en la evidencia científica ortodoxa, de la ECMO en el complejo tratamiento de la insuficiencia respiratoria en general, y del SDRA en particular.

b. Puede parecer más adecuado considerar la ECMO una terapia de rescate o incluso tratamiento compasivo

Con este carácter se ha desarrollado el programa de ECMO en nuestro centro. Desde la descripción original del SDRA por Ashbaugh y colaboradores en 1967 (59) se han realizado importantes esfuerzos para reducir la mortalidad de los enfermos. Sin embargo, no se ha podido demostrar eficacia de ninguna de las múltiples terapias farmacológicas probadas (2), y sólo la terapia de soporte vital y la ventilación mecánica siguen siendo las piedras angulares del tratamiento. Hasta la fecha, se consideraba que la única estrategia que ha demostrado mejora en la supervivencia en los enfermos con SDRA ha sido el uso de volúmenes corrientes infrafisiológicos (≤ 6 ml/kg de peso ideal), limitando la presión de distensión transpulmonar ≤ 30 cmH₂O después de una pausa de 0,5 seg. Un estudio llevado a cabo por ARDS Network demostró una reducción del riesgo de muerte de un 9% a corto plazo en enfermos que recibían esta estrategia ventilatoria (60), dirigida a reducir la sobredistensión alveolar (“volotrauma”) y a reducir el daño por apertura y cierre individual de unidades pulmonares (“atelectrauma”, el resultado del daño epitelial causado por las fuerzas de rozamiento que se desarrollan en los alveolos durante los fenómenos de reclutamiento y desreclutamiento (61)).

Teóricamente, la ECMO nos ofrece la posibilidad de ventilar con una estrategia más enérgica de “pulmón en reposo” que debe ser la causante de una menor lesión pulmonar y una mayor supervivencia. Tras la aparición del ensayo CESAR, en los últimos dos años, además de los ya comentados estudios de cohortes con resultados conflictivos de Noah (51) y de Miller (53), se han publicado 13 series de casos y 12 artículos de revisión (búsqueda bibliográfica cerrada en enero de 2.013). La mayoría de las comunicaciones originales no analizan el papel de otras terapias de “rescate” (óxido nítrico inhalado, epoprostenol, VAFO, ventilación en posición de prono o protocolo de sedoparalización, por ejemplo). Para algunos autores, la evidencia que

apoya la recomendación del uso generalizado de la ECMO en adultos con fallo respiratorio agudo parece claramente insuficiente. En una reciente revisión, Mitchell et al (62) consideraba que nos encontramos con un tratamiento que debería aplicarse todavía en contexto de terapias de rescate. Claramente nosotros hemos utilizado la ECMO de esta forma, como terapia de rescate cuando hemos considerado que otros tratamientos de rescate han fracasado.

Efectivamente, la ECMO en la insuficiencia respiratoria de adultos ha sido habitualmente considerada en la práctica una terapia “de rescate”, un tipo de tratamiento que supone siempre un riesgo de sesgo en la toma de decisiones y una notable limitación en la capacidad de decisión autónoma del enfermo o de sus familiares. Considerar que una decisión terapéutica es de rescate implica asumir que ofrece a algunos enfermos una probabilidad de supervivencia mayor, pero que ese beneficio no está claramente establecido por la evidencia científica.

Cuando sometemos a ECMO a un paciente como terapia de rescate, suponemos que su muerte es inminente. Esa ha sido la premisa con la que hemos comenzado el tratamiento en nuestros 9 enfermos. Sin embargo, la capacidad de los clínicos de predicción de la supervivencia de los enfermos puede ser limitada. La predicción de muerte inminente puede fallar en número importante de casos en los que los clínicos piensan que los enfermos estaban inequívocamente destinados a morir (63,64). El artículo de Meadow et al (63) es especialmente revelador. Estos autores obtuvieron más de 6.000 predicciones de médicos y enfermeros expertos en 560 pacientes médicos ingresados en la UCI de un hospital universitario de Chicago. En el 75% de los enfermos que estuvieron ingresados más de 4 días se obtuvieron predicciones discordantes, esto es, que alguien predecía que moriría antes del alta y otros predecían que sobrevivirían. Sólo 107 (52%) de los enfermos que tuvieron al menos una predicción de “muerte antes del alta” murieron realmente en el hospital. Es cierto que este porcentaje subió al 84% (79 de 94) cuando existía al menos un día de unánime predicción de muerte. Sin embargo, el área bajo la curva no era significativamente diferente cuando se comparaba una predicción única frente a varias o

incluso frente a predicción unánime. El hallazgo más relevante del estudio sin duda es que más del 15% de los enfermos en los que existía una predicción unánime de fallecimiento sobrevivieron a su estancia hospitalaria. Es posible, en suma, que se pueda cometer cierta infravaloración de la probabilidad de supervivencia de enfermos sometidos a modos de soporte ventilatorios extremos y con resultados subóptimos.

Por lo tanto, la percepción de que una intervención cambia la trayectoria de una enfermedad parece estar seriamente expuesta a factores de confusión. El persuasivo y emocional argumento de que “el enfermo habría muerto sin ECMO” quizás no está basado en evidencia científica determinante y es fuertemente influenciado. Muchos expertos consideran que su experiencia en “manejar con ECMO a adultos con fallo respiratorio refractario” documenta y valida la eficacia del tratamiento (65). Desgraciadamente, muchos tratamientos que fueron en el pasado defendidos con entusiasmo han demostrado carecer de valor o ser incluso dañinos (66,67).

b) Razones para incluir la ECMO en adultos con insuficiencia respiratoria en un hospital terciario

1. *Es posible que la importancia de los ensayos clínicos en la toma de decisiones en algunos enfermos críticos esté sobrevalorada por la dificultad de controlar las variables y el entorno. Un único ensayo, como el CESAR (7), quizás no sea suficiente como evidencia incontestable y sea recomendable esperar los resultados de nuevos ensayos, pero quizás la metodología del ensayo clínico tampoco sea la panacea para la toma de decisiones en UCI. Es incluso probable que más ensayos clínicos no sirvan para aclarar las dudas sobre la ECMO en adultos con fallo respiratorio.*

Frecuentemente se dice que la mejor práctica médica es una mezcla de arte y de ciencia. Probablemente, el arte consiste en la integración de los datos del enfermo, la experiencia clínica, los principios generales de buena práctica y los hechos probados. Los ensayos clínicos han asumido un papel crucial en formación de los cuerpos doctrinales de evidencia. Cuando un tratamiento no ha probado convincentemente la mejora en el pronóstico suele ser evaluado rigurosamente y considerado prácticamente experimental en espera de que los ensayos adecuados se lleven a cabo, si es posible. Desafortunadamente, puede ocurrir que, en los enfermos críticos, no sea posible.

En realidad, los enfermos críticos son una población en la que es difícil encontrar ensayos irrefutables que orienten el tratamiento. Son pacientes de fisiopatología compleja, en los que se requiere una monitorización estrecha de variables clave en el futuro del enfermo que quizás tengan poco que ver con el tratamiento estudiado, y que están sujetos a frecuentes

mecanismos de acción-reacción en la toma de decisiones, viviendo los enfermos en la UCI una especie de múltiples circuitos cortos de retroalimentación con alto margen de error. La mayor parte de la práctica clínica diaria en una UCI se basa en el conocimiento de la fisiopatología y de cómo puede modificarla nuestra intervención. Para muchas enfermedades este conocimiento es muy limitado, lo que para algunos autores pone en duda nuestra capacidad para diseñar ensayos clínicos convincentes (68).

Aunque esto ocurre en cualquier rama de la medicina, la experiencia acumulada en la última década ilustra claramente que en el caso del SDRA, incluso los mejores ensayos clínicos están especialmente amenazados por la incertidumbre de ser desmentidos por estudios posteriores. Así, revisando el manejo del SDRA basado en pruebas derivadas de ensayos clínicos, la mayoría de los expertos en cuidados intensivos estarían de acuerdo con el siguiente resumen: “deben usarse volúmenes corrientes de 6 ml/kg de peso ideal y presión meseta inferior a 30 cmH₂O, ninguna otra estrategia ventilatoria, incluyendo la ECMO, está convincentemente probada, exceptuando quizás la ventilación en pronó cuando la relación PaO₂/FiO₂ es inferior a 100, la utilización de niveles elevados de PEEP no mejoran la supervivencia, las maniobras de reclutamiento no están indicadas, los corticoides no reducen la mortalidad, tampoco el óxido nítrico inhalado, se debe realizar una estrategia restrictiva de fluidos y la sedoparalización precoz resulta eficaz pero es necesario iniciar precozmente la retirada diaria de la misma para evitar atrofia y debilidad muscular” (69). Algunas de estas aseveraciones han cuajado en la práctica diaria, pero otras no, demostrando la resistencia de los clínicos experimentados a una aproximación radical “on-off” a ciertas prácticas terapéuticas en el manejo de enfermos complejos. Por ejemplo, la mayoría de los enfermos incluidos en el ensayo CESAR (7) recibieron corticoides (el 84%) y una buena parte, óxido nítrico (el 10%), y no consta que ningún caso se

hiciera retirada diaria de la sedoparalización, acción que tampoco está incluida en nuestros protocolos.

La práctica clínica ha tomado prestados de la industria conceptos como las políticas de mejora de la calidad, aplicación de prácticas estandarizadas y la reducción de la variación en la producción (70). Se entiende que en la producción industrial tenga un sentido claro analizar qué proceso funciona y cuál no funciona, partiendo en muchas ocasiones de materias primas estables inanimadas, que se modifican poco con el paso del tiempo, permitiendo productos finales uniformes fácilmente estudiables. La perfección del proceso y la eliminación de la variabilidad es en muchas ocasiones vital para la pervivencia de la industria. Aunque la extrapolación de estos conceptos es estimulante y constituye un objetivo plausible, probablemente muchos de sus dogmas resultan ingenuos cuando se intentan aplicar a la práctica de una UCI, especialmente cuando se trata de un proceso tan biológicamente cambiante y resultante de tan amplio conjunto de causas como el fallo respiratorio agudo grave.

La metodología del ensayo clínico, aunque apropiada para caracterizar poblaciones y, por ello, establecer principios generales, puede no ser siempre la vía más apropiada para establecer la prescripción en el manejo de un caso individual. A pesar de los mejores esfuerzos coordinados suele ser más fácil desarrollar debates clínicos vigorosos que establecer pautas de actuación útiles. La experiencia reciente subraya los problemas y limitaciones de los ensayos clínicos para construir guías clínicas relacionadas con la ventilación mecánica (71-73). El resultado final es que muchos clínicos experimentados confían en muchas ocasiones en principios no probados para tomar sus decisiones.

En la UCI, nuestros enfermos presentan frecuentemente un conglomerado de problemas en el que se interrelacionan comorbilidades y disfunciones de diferentes órganos en distinta magnitud, y están expuestos a una amplia variación de las co-intervenciones y de decisiones

clave para la evolución del enfermo, de forma que incluso un excelente ensayo clínico probablemente sólo puede proporcionar un principio general, en muchas ocasiones puede abrir cuestiones para aclarar en estudios futuros, pero muy pocas veces ofrece una respuesta concreta indiscutible a una situación clínica particular.

Todo esto no quiere decir que la utilidad de los hallazgos de los ensayos esté en discusión. Sin embargo, si estos estudios carecen de un riguroso diseño basado en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, una ejecución impecable y una interpretación ponderada, los ensayos clínicos de alto impacto bibliográfico pueden involuntariamente causar confusión o error en el tratamiento de un enfermo individual. En una reciente revisión sistemática Ospina-Tascon et al (74) identificaron 72 ensayos clínicos que habían testado el efecto de un tratamiento sobre la mortalidad de los enfermos en UCI; solamente en 10 de ellos el resultado fue “positivo”, es decir, mostraban un efecto beneficioso, mientras que 7 indicaban un incremento de la mortalidad y los 55 restantes no demostraban un resultado significativo. Lo que aún es más relevante: los resultados de la mayoría de esos 10 ensayos positivos no habían sido trasladados a la práctica porque no habían sido confirmados en estudios subsecuentes. En la tabla siguiente (Tabla 8) resumimos los estudios citados en la mencionada revisión y añadimos un comentario en función de lo que en 2013 sabemos.

Tabla 8. Ensayos clínicos en enfermos críticos con resultado “positivo” o “negativo”

<i>Intervención</i>	<i>Comentario</i>
Resultados <i>positivo</i> en el ensayo	
1. Proteína C activada en la sepsis	Ya retirada del mercado tras resultados de otro ensayo posterior (PROWESS-SHOCK ⁶⁸)
2. Tonometría gástrica	Abandonado en la práctica clínica
3. Gammaglobulina en la sepsis	Raramente utilizado, no contemplado en las Guías a pesar de una revisión favorable de la Colaboración Cochrane
4. Descontaminación intestinal selectiva	Usado solo en centros concretos. Fuerte controversia clínica y en la literatura
5. Esteroides antes de extubación	Muy raramente utilizado
6. Hipotermia tras daño cerebral	Usado de forma general
Resultado <i>negativo</i> en el ensayo	
1. TNF en sepsis grave	Desarrollo suspendido
2. Soluciones de Hb en politrauma	Desarrollo suspendido
3. Hormona del crecimiento	No usado
4. Altos VT en el SDRA (ensayo clásico ARDSnet)	Universalmente aceptado el concepto de ventilación protectora, aplicado en sentido contrario: uso de VT bajos
5. Control estricto de glucemia	Aún controvertido. Este ensayo contradujo los resultados positivos de un estudio previo

Tabla 8. Ensayos con resultados positivos y negativos en enfermos críticos. Modificado de Ospina-Tascon ET al (74). TNF: Factor de Necrosis Tumoral. VT: Volumen corriente

Todo esto provoca que, en muchas ocasiones, estemos asistiendo a un efecto pendular en la práctica clínica cuando un estudio muestra un efecto beneficioso en una intervención y posteriormente otro ensayo demuestra que no existe tal efecto o, incluso, que el tratamiento es deletéreo. Esta situación promueve la frustración en el clínico y puede producir una notable resistencia a las innovaciones por temor a que la experiencia se repita. Los ejemplos de estos efectos pendulares son abundantes en la UCI. El manejo invasivo de la neumonía asociada a ventilación mecánica usando muestras broncoscópicas protegidas mostró una reducción de la mortalidad en un estudio (75) pero luego no pudo confirmarse que fuera superior (76). La administración de dosis moderadas de esteroides en el shock séptico se asoció a una notable mejoría de la supervivencia en un estudio (77), pero otro posterior no encontró diferencias en la

evolución de los enfermos (78). Lo mismo ha ocurrido con los estudios relacionados con el control estricto de la glucemia (79,80). Los efectos positivos de la Proteína C recombinante humana en la sepsis grave (81) han sido desmentidos en el estudio PROWESS-SHOCK (67), provocando la retirada mundial del mercado de un caro fármaco que ha estado administrándose durante más de 10 años a algunos de los enfermos más graves.

2. Es posible que la metodología de los ensayos clínicos fomente el resultado “negativo” en la UCI. Por ello, cuando un ensayo informa de un resultado “positivo”, tal y como ha ocurrido con la ECMO, debe ser considerado con especial atención

Realmente, la experiencia indica que parece más probable que un ensayo clínico muestre un resultado negativo o incierto que uno beneficioso en enfermos críticos. Hay muchas razones potenciales para el gran número de ensayos negativos en el ámbito de la UCI:

- 1) En primer lugar, es posible que se analicen estrategias que simplemente no sirvan. La mayoría de los estudios se basan en premisas racionales y en modelos experimentales, pero en ocasiones ello no es suficiente para representar la complejidad de la clínica real de nuestros enfermos.
- 2) Los ensayos suelen tener escasa “potencia”. Con los tamaños muestrales habituales es complicado demostrar beneficios, salvo que sean muy marcados. La mayoría de los ensayos clínicos en UCI carecen de un adecuado cálculo de dicho tamaño basado en estudios preliminares adecuados, en muchas ocasiones porque esos estudios no existen.
- 3) La relación entre gravedad y potencial respuesta a la terapia puede no ser siempre lineal y los criterios de inclusión en los ensayos clínicos pueden restar validez externa a sus resultados. Teóricamente, cuando se enfrenta la probabilidad de detectar un beneficio en la supervivencia relacionado con un tratamiento con la gravedad de la población tratada se dibuja una “U invertida”, de forma que la probabilidad de detección es menor en las

situaciones de gravedad situadas a ambos extremos. Esto es debido a que los enfermos que tienen una alta probabilidad pretratamiento de supervivencia en un extremo (los más leves) y una alta probabilidad de fallecimiento en el otro (los más graves).

- 4) Además de la evidencia bibliográfica, dos importantes principios influyen la valoración clínica y la toma de decisiones: el estadio de la enfermedad o gravedad del caso y el momento (“timing”) en el que se encuentra el proceso de tratamiento. El pronóstico de enfermos enrolados en un ensayo al principio de su enfermedad puede no ser el mismo si lo hacen en fases más tardías. Por ejemplo, Sark et al (82) han comunicado un incremento de la mortalidad en los pacientes de UCI en los que el shock se desarrolla después del segundo día de ingreso.

En el caso del SDRA, la atelectasia y el edema, los dos fenómenos fisiopatológicos que potencialmente mejor responden a la utilización de PEEP y a las maniobras de reclutamiento, son prevalentes en las etapas más precoces (83,84). Por ello, aunque los niveles más altos de PEEP y las maniobras de reclutamiento pueden mejorar el intercambio gaseoso y prevenir el daño pulmonar inducido por la ventilación, indudablemente su efecto no puede ser igual en todas las etapas de evolución de la enfermedad.

3. *Es posible que los objetivos primarios de los ensayos en enfermos de UCI no sean realistas. Por ello, cuando el resultado de un ensayo clínico indica mejora en la mortalidad, aún debe ser considerado con más atención.*

¿Están equivocados en general los objetivos primarios (“end-points”) de los ensayos en UCI? A priori, parecería una afirmación excesiva. Como las tasas de mortalidad en UCI son relativamente altas, la supervivencia suele considerarse un muy razonable objetivo primario. Incluso podría argumentarse que se trata de uno de los “end-points” más claros, válidos y objetivos. Sin embargo, en el entorno de una UCI el momento de la muerte de un enfermo está frecuentemente influenciado por la propia decisión del equipo médico y puede estar modulado, de forma intencionada o no, por preferencias personales o institucionales. Esto es especialmente importante en el caso de ensayos no ciegos en los que el objetivo primario es la supervivencia. Un estudio de Cruz et al (85) ilustra magníficamente esta cuestión, al demostrar que, siendo la mortalidad final semejante entre los enfermos tratados o no con un sistema de perfusión con polimixina B, sin embargo, en el grupo control la decisión de supresión del tratamiento se tomó unos días antes.

Por todo lo anterior, se ha sugerido que quizás fuera necesario utilizar objetivos primarios diferentes a la mortalidad. Sin embargo, elegir los adecuados no es sencillo. Los relacionados con morbilidad son difíciles de definir y es complicado asegurar las relaciones causales con el tratamiento estudiado. La estancia media es problemática porque está influenciada por factores externos, muchas veces organizativos. Probablemente en el futuro la utilización de objetivos combinados, como ha ocurrido en otras ramas de la medicina, sea una aproximación más adecuada a los ensayos en nuestros enfermos (por ejemplo, muerte o ventilación mecánica o depuración extrarrenal). En nuestra opinión, en casos tan complejos como el tratamiento al

límite de enfermos con insuficiencia respiratoria lo más adecuado sería aplicar los criterios de “no inferioridad” de los ensayos, tal y como se lleva a cabo habitualmente en otros campos de la medicina. En el caso de la ECMO, tal “no inferioridad” queda matizada por el notable mayor coste del tratamiento comparado con el habitual. Por lo tanto, el criterio de equivalencia terapéutica solo es sostenible si, como en nuestros datos del estudio caso-control, los resultados demuestran o, al menos, sugieren fuertemente una mejora cuando se controlan para la gravedad de la población.

4. *Es posible que no se hayan identificado suficientemente los enfermos que se pueden beneficiar del tratamiento. Los resultados positivos de un ensayo como el CESAR (7) pueden ayudarnos a detectar población diana potencial*

¿Están mal identificados los enfermos que realmente se puede beneficiar del tratamiento con ECMO? Probablemente ésta sea la razón de la mayor parte de los fracasos en los ensayos en enfermos críticos. En la UCI muchos de los síndromes y enfermedades están débilmente definidos (la sepsis, el propio SDRA). Además, los pacientes están afectados por una enorme heterogeneidad en términos de edad, comorbilidades, gravedad y estadio de su enfermedad y tiempo de inclusión. A pesar del proceso de aleatorización, es probable que algunos enfermos respondan, otros no tengan beneficios y otros incluso sean dañados por el mismo tratamiento. La heterogeneidad favorece el resultado negativo. El estudio del umbral de transfusión es un buen ejemplo: si aleatorizamos enfermos unificados por el valor de su hemoglobina en un ensayo en dos ramas, transfundiéndose en una y no en la otra, los más jóvenes y menos graves se beneficiarán de la rama más conservadora, mientras que los ancianos con cardiopatía coronaria evolucionarán mejor si entran en la rama de transfusión. En un estudio combinado, el peso de los más jóvenes y leves puede enmascarar el resultado final, privando en el futuro del tratamiento adecuado a los más graves (y viceversa). Algunos autores consideran que un fenómeno semejante puede haberse dado en el estudio de ciertas terapias biológicas en la sepsis o en el análisis de los niveles elevados de PEEP en el SDRA (68).

En el caso de la ECMO se está muy lejos de definir la mejor población diana, aunque el ensayo CESAR nos ayuda a acotar las indicaciones. En realidad, no existen criterios estandarizados explícitos que permitan seleccionar los enfermos que se benefician más claramente de la ECMO. La aplicación de la ECMO como una terapia de rescate implica un

riesgo notable de sesgo y dificulta la interpretación de los resultados de las series de casos, no resultando sorprendente la elevada mortalidad. Por otra parte, enfermos en los que han fallado otras estrategias pueden ser evaluados para ECMO a la vez que siguen recibiendo muchos de estos tratamientos alternativos, sumándose posibles efectos beneficiosos. Por ejemplo, nosotros hemos combinado ECMO con VAFO en uno de nuestros casos. Idealmente, sería necesario un ensayo en el que se comparara el manejo convencional del SDRA, usando ventilación protectora junto con otras posibles terapias coadyuvantes, frente a otro grupo en el que, además, existiera la posibilidad de ECMO. Desgraciadamente aún carecemos de un ensayo de estas características.

Las indicaciones propuestas para el soporte con ECMO por los grupos más favorables a este tratamiento incluyen, además del SDRA refractario a la ventilación mecánica convencional, el trauma pulmonar grave (86), el status asmático (87), el embolismo pulmonar masivo (88) o pacientes con patología pulmonar crónica en espera de trasplante pulmonar (89). Las propias recomendaciones de distintas sociedades especializadas plantean escenarios clínicos distintos para la indicación de este tratamiento. En las Guías de la ELSO se dice que “la ECMO debe ser considerada en el fallo respiratorio hipoxémico agudo en el que el riesgo de muerte es superior al 50%, identificable por una PaO_2/FiO_2 menor de 150 con FiO_2 mayor del 90% ó un score de Murray de 2-3, y está absolutamente indicada cuando el riesgo de muerte exceda el 80%, esto es, cuando exista una $PaO_2/FiO_2 < 80$ con $FiO_2 > 90\%$ e índice de Murray 3-4 o $PaCO_2 > 80$ mmHg o imposibilidad de obtener presiones de inflación menores de 30 cmH₂O (90)”. La aplicación de estas recomendaciones incrementaría exponencialmente el uso de ECMO y consideramos que no están suficientemente justificadas.

Otras sociedades son más restrictivas, de forma que aplicando sus guías sería difícil encontrar alguno de nuestros enfermos dentro de sus indicaciones. Así, las guías de New South Wales department of Health in Australia recomiendan valorar ECMO-VV en todo caso de

hipoxemia refractaria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60$) o hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 100$ mmHg con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$) (91). De forma similar, las guías francesas REVA proponen como indicaciones para la ECMO la hipoxemia refractaria y persistente definida por una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ a pesar de $\text{PEEP} > 10$ cmH₂O y $\text{FIO}_2 > 80\%$ o presión meseta > 35 cmH₂O con volumen corriente de 4 ml/kg. Este grupo añade a las contraindicaciones habituales (esencialmente diátesis hemorrágica grave y comorbilidades graves) la presencia de fracaso multiorgánico, definido por un SOFA > 15 (92). Este *score* supone una gravedad extrema que ninguno de nuestros enfermos alcanzaba (máximo SOFA = 12 en el paciente nº 3).

5. Pueden existir sesgos derivados de ensayos no ciegos y puede ser cuestionable la validez externa de los resultados. No obstante, el porcentaje de incluidos en el ensayo CESAR (7) duplica el habitual en otros ensayos con enfermos de este tipo

Los ensayos diseñados con metodología de “doble ciego” son necesarios en el desarrollo de cualquier nueva droga, comparándola con placebo o con otro tratamiento de eficacia establecida. Los ensayos no ciegos, como necesariamente son los que se realicen con ECMO, están más expuestos a sesgos en sus resultados, derivados, en ocasiones, de las propias creencias o prejuicios de los médicos responsables de los enfermos.

Además, altas tasas de exclusión conducen a una aplicabilidad clínica limitada. En muchos ensayos, el porcentaje de pacientes que entran en la rama de estudio representan un porcentaje muy pequeño del número total de enfermos considerados inicialmente para su inclusión. En la siguiente tabla, resumimos algunos ejemplos de ensayos bien conocidos. Como puede verse, los rígidos protocolos preselección del ensayo CESAR hicieron que la tasa de exclusión fuera menor que en otros importantes estudios, pero, a pesar de ello, los enfermos enrolados apenas sobrepasaron el 20% de los valorados. Sin embargo, esta tasa duplica la habitual en los ensayos relacionados con enfermos críticos e incluso hubiera sido sustancialmente superior si no hubiera habido carencia de camas en el hospital de referencia (Tabla 9).

Tabla 9. Ejemplos de la limitación de la validez externa en ensayos con enfermos críticos. El porcentaje de enfermos incluidos.

<i>Estudio (Referencia)</i>	<i>Materia objeto de estudio</i>	<i>Enfermos valorados</i>	<i>Enfermos incluidos (%)</i>
TRICC(93)	Requerimientos transfusionales en UCI	6451	13%
VASST(94)	Vasopresina frente a noradrenalina	6229	12%
ARDS-PCA(95)	SDRA guiado por catéter arterial pulmonar	11.000	11%
NICE-SUGAR(96)	Control de glucemia en enfermos críticos	41.000	14%
CESAR (7)	ECMO en adultos	766	23%

Tabla 9. Porcentajes de enfermos incluidos en algunos ensayos relevantes en enfermos críticos

6. Los estudios observacionales también parecen favorecer el uso de ECMO

Como ya hemos comentado, la mayor parte de la literatura sobre la ECMO en adultos está constituida por estudios descriptivos. ¿Son realmente una alternativa los estudios observacionales frente a ensayos clínicos para evaluar la ECMO? Un estudio observacional suele considerarse, como máximo, un instrumento para generar hipótesis o para identificar factores de riesgo o indicadores pronósticos que permitan detectar situaciones en las que resulte imposible o no aceptable éticamente realizar un ensayo posterior. En el caso de tratamientos como la ECMO los estudios de cohortes, caso-control o las series de casos permiten considerar a la mayoría de los enfermos potencialmente susceptibles, ya que no existen criterios de exclusión explícitos, lo cual, dada nuestra limitada capacidad de predicción de la evolución de los enfermos puede ser una ventaja. Tradicionalmente se ha considerado que los estudios observacionales tienen el riesgo de sobreestimar el beneficio de los tratamientos. Sin embargo, algunos estudios que han analizado los resultados de ensayos clínicos en los que se comparaban dos o más tratamientos han encontrado escasas diferencias con los resultados de los estudios observacionales (97,98).

Los resultados de nuestro estudio caso-control avalan los hallazgos de la mayoría de los estudios observacionales y, especialmente, nos sirven de control de calidad interna, justificándonos la utilidad de la puesta en marcha del programa.

7. La necesidad de implementar nuevas tecnologías en hospitales como parte del proceso de mejora de la calidad de la atención

Probablemente es uno de los argumentos más interesantes de analizar. De forma intuitiva, utilizando este argumento, justificaríamos usar ECMO precisamente para aprender a hacer mejor

ECMO y también para mejorar la atención actual de los enfermos por la mejora del equipo de trabajo, tanto por la propia nueva técnica como por el impacto en la atención general que supone un tratamiento novedoso. Además, este argumento presupone que se mejoraría la atención de futuros pacientes al disponer de experiencia en un tratamiento que se asume eficaz. Ciertamente, el problema es que un razonamiento como éste corre el riesgo de justificar casi cualquier actuación, especialmente en enfermos muy graves. Por ello, nos ha parecido imprescindible profundizar en esta cuestión, analizando la literatura científica existente en relación con la implantación de novedades tecnológicas y la gestión de equipos sanitarios.

En años recientes se ha documentado que no es infrecuente en nuestros sistemas sanitarios un desacoplamiento entre necesidades de los enfermos y la asignación de recursos, manifestado tanto como por infra como por sobreutilización (99). También se ha hecho hincapié en que la calidad de los tratamientos aplicados a los pacientes puede variar sustancialmente, un problema conocido como variabilidad en la práctica clínica (100,101). A la luz de estos hallazgos, las organizaciones sanitarias han desarrollado esfuerzos para identificar e implantar las mejores prácticas clínicas (100). Sin embargo las “mejores prácticas” pueden ser más fáciles de determinar en la teoría que en la práctica. Los conocimientos cambian en ocasiones con rapidez (99), pueden existir discrepancias muy razonables respecto a la interpretación de las evidencias (102), y existe una importante resistencia de las organizaciones sanitarias a incorporar novedades y modificar sus rutinas, lo que puede redundar en una menor efectividad real de ciertos tratamientos (103-105).

La implantación de la ECMO en nuestro centro ofrece una interesante observación de muchos de estos aspectos, marcada esta implantación por el potencial de futuro de la técnica, pero también por las dudas de la calidad de la evidencia y por la resistencia al cambio

organizativo. Por todo ello, nos ha parecido necesario analizar sistemáticamente cómo las unidades hospitalarias, unas complejas organizaciones de servicios, implantan con éxito las “mejoras prácticas” o, en la mayoría de los casos, las “potenciales mejores prácticas” (106) y relacionar estos conocimientos con nuestra práctica en la implantación del programa de ECMO.

Algunos autores han resaltado que la capacidad de implantar novedades es vital para la supervivencia de las organizaciones complejas, incluyendo las sanitarias (107). Esta idea general apoyaría la implantación de un programa de ECMO como el nuestro. Con intención de estudiar científicamente estos argumentos, nosotros hemos detectado tres fuentes relevantes de literatura que se agrupan en los siguientes agrupadores de búsqueda: “*best practice transfer*”, “*team learning*”, y “*process change*”. El primero de los aspectos (*best practice transfer*) hace referencia a los resultados de la transmisión de la experiencia desde unos centros a otros. Algunas prácticas son eminentemente clínicas, como por ejemplo el uso de betabloqueantes en el infarto o el screening del cáncer colorectal por encima de los 50 años. Otras son operacionales, como el desarrollo de comisiones con asesoramiento de farmacéuticos para reducir los errores de medicación. La literatura anglosajona agrupa como “*team learning*” el estudio de cómo se desarrollan los esfuerzos de colaboración interdisciplinaria en la implementación de nuevas prácticas, que en muchas ocasiones suponen modelos pseudo-experimentales de ensayo-error (108,109). El término “*process change*” agrupa el cuerpo doctrinal que analiza los cambios en los procesos de producción en respuesta a los avances tecnológicos. La principal fuente de experiencia en este terreno la aporta la literatura referente a enseñanza en ambientes escolares, que esencialmente nos han enseñado que el proceso de cambio tiene más probabilidades de éxito si los líderes se esfuerzan en “revestir” el proceso con actividades que mejoren el conocimiento colectivo (110,111).

Implementación de nuevas prácticas: Teoría y práctica. Enseñanzas derivadas de la revisión de la literatura e implicaciones en nuestro programa de ECMO

a) Derivadas de la investigación en “*best practice transfer*”

Aplicando las lecciones aprendidas en este terreno puede afirmarse que las organizaciones sanitarias tienen serias limitaciones. Los principales estudios se han llevado a cabo en organizaciones industriales que promueven cambios en la producción en sus plantas con el objetivo de fabricar idénticos productos en múltiples localizaciones, aprovechando la posibilidad de reproducir miméticamente estos lugares de producción.

Las organizaciones sanitarias, por el contrario, han demostrado ser estructuras con servicios complicados, sometidos a una gran variabilidad en los pacientes, en los recursos y en la propia organización. Berta et al (112) y Baker et al (113) han considerado, por el contrario, que muchas de las “mejores prácticas” en la medicina necesitan ser replicadas de forma exacta para asegurar resultados iguales. Sin embargo, la réplica exacta puede ser perjudicial cuando la cultura asistencial es significativamente diferente en distintos hospitales, de forma que cuando se requieren sustanciales cambios adaptativos en la práctica clínica, la implantación de las “mejores prácticas” puede ser incluso contraproducente (112-114). Esos resultados favorecerían la idea de centralizar la ECMO en pocos hospitales con más experiencia, algo que por el momento no es generalizable en nuestro entorno sanitario. Nuestro proceso de aplicación de la ECMO también ha diferido en algunos aspectos del protocolo del ensayo CESAR (7); por ejemplo, ellos utilizaron flujos sanguíneos mucho más elevados. Esto se debe a los propios límites técnicos de la bomba centrífuga que hemos utilizado, con la que teníamos la ventaja de la experiencia en

niños en nuestro hospital. Sin embargo, en lo que realmente es diferente nuestra práctica es en la ausencia de centralización de la ECMO en adultos. Los criterios de “mejor práctica” indican que la mejor opción sería aproximar nuestra experiencia a la británica o, al menos, circunscribir la ECMO a unos pocos centros regionales experimentados en la técnica.

b) Derivadas de la investigación en “*tearn learning*”

El cuerpo doctrinal de la literatura referente a “*tearn learning*” parte de la premisa de que los equipos de personas son los mejores vehículos de mejora del conocimiento y del rendimiento de las organizaciones (115). Consecuentemente, las organizaciones sanitarias han incrementado, en muchas ocasiones de forma intuitiva, el uso de equipos multidisciplinares para mejorar el rendimiento de las unidades aisladas (116,117). El proceso de incorporación del conocimiento incluye inevitablemente el proceso de experimentación “ensayo-error” y la colaboración del equipo en la solución del problema o el error (118). Cuando un equipo forma parte del desarrollo de un experimento y refleja su acción –incluyendo los errores que haya podido cometer- mejora la probabilidad de éxito en los futuros ciclos de problemas (199, 120).

Las investigaciones sobre la mejora de la adquisición de conocimientos han incidido en los procesos de adaptación a los cambios en el trabajo ordinario en equipo y en la identificación de las actividades que mejoran su implementación. En este sentido, diferentes investigadores coinciden en que la buena voluntad para comprometerse en un proceso complejo depende esencialmente del soporte que transmita la organización y, más específicamente, del clima interpersonal que se respire en el grupo y su relación con la organización general, aspectos que redundan en la identificación colectiva del grupo y su seguridad psicológica (109,115,119).

Nuestra implantación ha sido favorecida por la existencia de grupos en el hospital que ya tenían experiencia en técnicas parecidas. Nuestra experiencia puede resultar también útil para otros grupos emergentes en el sentido de hacer hincapié en la necesidad de coordinar la

respuesta de diferentes especialidades médicas y quirúrgicas; probablemente, aunque no pueda quedar esto definitivamente cuantificado en este trabajo, esa coordinación ha sido la parte más dificultosa del proceso y una fuente principal de problemas. Nosotros recomendaríamos a los grupos interesados trabajar fuertemente en el desarrollo de grupos homogéneos interespecialidades, fomentando la formación, investigación y compartiendo resultados.

c) Derivadas de la investigación en “*process change*”

Diferentes autores han investigado el proceso de cambio dentro de las organizaciones usando modelos matemáticos, especialmente desarrollados para ambientes industriales, principalmente manufactureros. La premisa subyacente es que los jefes de producción tienen entre sus funciones principales dilucidar cuánto esfuerzo merece la pena realizar en el numerador y el denominador de la relación *mejorar la calidad/reducir costes* (121). Este concepto de *modificación inducida* de la práctica y del conocimiento desde estructuras jerárquicas superiores difiere sustancialmente de la mejora autónoma de los procesos desarrollados de forma individual o autónoma, utilizando una terminología coloquial diríamos “desde la base”. Los responsables de producción se ven impulsados a poner en marcha políticas de modificación inducida de la práctica cuando detectan un *gap* entre la calidad obtenida y la deseada o cuando la tecnología industrial cambia apreciablemente (121,122).

Los investigadores han documentado que incluso con un impulso notable por parte de la dirección, los procesos de cambio son tanto más dificultosos cuanto más complejas son las organizaciones, especialmente cuando las localizaciones y turnos de los empleados son diferentes (123). El entrenamiento previo, fuera del proceso de producción, mejora la aceptación de las nuevas tecnologías y puede mejorar los resultados de su implantación (121,123).

Centrándonos más en experiencias en ambientes científicos, se considera que la mejora y combinación previas del llamado “conocimiento conceptual” (la base teórica del aprendizaje) y del “conocimiento operacional” (el aprendizaje práctico de cómo obtener los resultados deseados) son las bases del éxito de proceso de cambio (111,124). En nuestra experiencia, la

implantación de la ECMO se encuentra en algunos aspectos fuera de la ortodoxia del “proceso de cambio”. En este caso, aunque contando con el apoyo de la dirección del hospital, la técnica nace de una necesidad clínica “de base”, algo probablemente inevitable en procedimientos médicos complejos y específicos. Además, y mucho más significativo, tenemos que reconocer que los procesos de aprendizaje y de realización se han tenido que solapar y, realmente, el entrenamiento efectivo se ha llevado a cabo, en contra de la teoría, cuando realmente el equipo ya estaba razonablemente adiestrado en el día a día de la técnica, algo que recomendaríamos a otros grupos emergentes que trataran de evitar. No obstante, creemos que nuestra experiencia debería ser aprovechada por las autoridades sanitarias para desarrollar, dentro de la mejor ortodoxia de la teoría de la implantación de procesos en organizaciones sanitarias, programas multicéntricos de atención con ECMO a adultos con insuficiencia respiratoria grave.

En resumen, en nuestra opinión, el futuro de la ECMO en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria grave debe venir de la mano de nuevos estudios que mejoren el proceso de selección de pacientes y aclaren las necesidades mínimas de acreditación y formación de los hospitales en los que se debe desarrollar la técnica, pero es difícil pensar que se vaya a producir nunca un uso generalizado de la ECMO en la mayoría de las UCI. Probablemente en el futuro se demuestre la conveniencia de la concentración de pacientes de riesgo en ambientes especializados y con experiencia.

Conclusiones

1. Nuestros resultados sugieren que la ECMO puede proporcionar una mejora de la supervivencia en los pacientes más graves y que la técnica de ECMO-VV utilizada proporciona un soporte respiratorio excelente incluso en situaciones de inestabilidad hemodinámica evidente.
2. Nuestros datos apoyan el uso de la ECMO como tratamiento de rescate en enfermos con insuficiencia respiratoria aguda.
3. La información científica actual también justifica la puesta en marcha de programas de ECMO para el tratamiento de adultos con insuficiencia respiratoria aguda. Aunque el grado de evidencia bibliográfica puede considerarse aún débil, los resultados de este tratamiento parecen reducir apreciablemente la mortalidad en enfermos seleccionados tratados en ambientes entrenados en esta técnica. Nuestros resultados apoyan también estos hallazgos.
4. En consecuencia, deben ponerse en marcha programas de ECMO para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en adultos.
5. Nuestra experiencia puede ser una referencia para otros Centros que pretendan en el futuro adoptar en nuestro país esta técnica para el tratamiento de sus enfermos.
6. Sin embargo, nuestra experiencia también demuestra un riesgo notable de complicaciones asociadas a “curva de aprendizaje”, y un posible “sesgo negativo de selección”, caracterizado por indicar la ECMO como terapia de rescate de algunos enfermos que incluso estarían fuera de los protocolos habituales de tratamiento en los centros experimentados internacionales.

7. Tanto por lo expuesto en la conclusión anterior como por la teoría de la implantación de procesos complejos en organizaciones sanitarias, nuestros datos apoyan también la conveniencia de la concentración de pacientes de riesgo en ambientes especializados y con experiencia.

Bibliografía

1. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. JAMA 2012; 307:2526-2533.
2. Cortés I, Peñuelas O, Esteban A. Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. Minerva Anesthesiol 2012; 78:343-357.
3. Pieling MR, Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. JAMA 2010; 304:2521-2527.
4. Beit P. Extracorporeal Membrane Oxygenation: Quo Vadis? Respiratory Care 2009; 54:948-957.
5. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: A randomized prospective study. JAMA 1979; 242:2193-2196.
6. Morris AH, CJ Wallace, RL Menlove, TP Clemmer, JF Orme, Jr, LK Weaver, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:295-305.
7. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2009; 374:1351-1363.
8. Combes A, Brèchet N, Luyt CE, Schmidt M. What is the niche for extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome? Curr Opin Crit Care 2012; 18

9. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872-1879.
10. The ANZIC, Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361:1925-1934.
11. Alpard SK, Zwischenberger JB. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure. *Chest Surg Clin N Am.* 2002;12:355–378
12. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Clinical review: extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2011; 15:243.
13. McLaren G, Combes A, Barlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med* 2012; 38:210-220
14. Jegger D, Tevæearai HT, Mallabiabarrena I, et al. Comparing oxygen transfer performance between three membrane oxygenators: effects of temperature changes during cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2007; 31:290-300
15. Brodie D, Bachetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2012; 365:1905-1914.
16. Zwischenberger BA, Clemson LA, Zwischenberger JB. Artificial lung: progress and prototypes. *Expert Rev Med Devices.* 2006;3:485–497
17. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med* 2009; 35:2105–2114.
18. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37:171.

19. Kolobow T, Zapol W, Pierce J. High survival and minimal blood damage in lambs exposed to long term (1 week) veno-venous pumping with a polyurethane chamber roller pump with and without a membrane blood oxygenator. *ASAIO Trans* 1969; 15:172-177.
20. Barlett RH, Fong SW; Burns NE, et al. Prolonged partial venoarterial bypass: Physiologic, biochemical and hematologic responses. *Ann Surg* 1974; 180:850-856.
21. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome): Use of the Bramson Membrane Lung. *New Engl J Med* 1972; 286:629-634.
22. Barlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies R et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Organs* 1976; 22:80-88.
23. White JJ, Andrews HG, Risemberg H, et al. Prolonged respiratory support in newborn infants with a membrane oxygenator. *Surgery* 1971; 70:288-296.
24. Dorson WJ, Baker E, Cohen ML, et al. A perfusion system for infants. *ASIAO Trans* 1969; 15:155.
25. Barlett RH, Andrews AF, Toomasian JM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for newborn respiratory failure. *Surgery* 1982; 92:425-433.
26. Toomasian JM, Snedecor SM, Cornell R, et al. National experience with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for newborn respiratory failure. Data from 715 cases. *ASAIO Trans* 1988; 34:140-147.
27. Barlett RH, Roloff DW, Cornell RG, et al. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: A prospective randomized study. *Pediatrics* 1985; 4:479-487.

28. O'Rourke PP, Krone R, Vacanti J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A prospective randomized study. *Pediatrics* 1989; 84:957-963.
29. Schumaker RE, Roloff DW, Chapman R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in term newborns. A prospective cost-benefit analysis. *ASAIO J* 1993; 39:873-879.
30. UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trial Group. *Lancet* 1996; 348:75-82.
31. Wright L, ed: Report of the workshop on diffusion of ECMO Technology. NIH Pub. #93-3399, 1993.
32. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al. Low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1986; 256:881-886.
33. Lewandowski K, Roissant R, Pappert D, Gerlach H, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 1997; 23:819-835.
34. Ulrich R, Larber C, Roder G, et al. Controlled airway pressure therapy, nitric oxide inhalation, prone position, and ECMO as components of an integrated approach to ARDS. *Anesthesiology* 1999; 1577-1586.
35. Kolla S, Awad SA, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Barlett RH. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg* 1997; 226:544-546.
36. Extracorporeal Life Support Organization. Annual international registry. Internet. 2013 [consultado 15 En 2013]. Disponible en: <http://www.elseo.med.umich.edu/registry.htm>.

37. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004; 240:595-607.
38. Mols G, Loop T, Geiger K, Farthmann E, Benzig A. Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg* 2000; 180:144-154.
39. Mason DP, Boffa DJ, Murthy SC, Gildea TR, Budev MM, Mehta AC, et al. Extended use of extracorporeal membrane oxygenation after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:954-960.
40. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004; 240:595-607.
41. Barlett RH, Andrews AF, Toomasian JM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for newborn respiratory failure. *Surgery* 1982; 92:425-433.
42. Toomasian JM, Snedecor SM, Cornell R, et al. National experience with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for newborn respiratory failure. Data from 715 cases. *ASAIO Trans* 1988; 34:140-147.
43. Barlett RH, Roloff DW, Cornell RG, et al. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: A prospective randomized study. *Pediatrics* 1985; 4:479-487.
44. Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, Bell C, Newmann PJ. A comprehensive league table of cost-utility ratios and a sub-table of "panel-worthy" studies. *Med Decis Making* 2000; 20:451-467.
45. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002; 16:334-343.

46. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macías AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302:1880-1887.
47. Nicolay N, Callaghan MA, Domegan LM, Oza AN, Marsh BJ, Flanagan PC, et al. Epidemiology, clinical characteristics and resource implications of pandemic (H1N1) 2009 in intensive care units in Ireland. *Crit Care Resusc.* 2010; 12:255-261.
48. Ugarte S, Arancibia F, Soto R. Influenza A pandemics: Clinical and organizational aspects: The experience in Chile. *Crit Care Med.* 2010;38 Suppl.:e133-137.
49. Bonastre J, Suberviola B, Pozo JC, et al. Uso de oxigenador de membrana extracorpóreo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave refractaria en la epidemia de gripe estacional 2010-2011 por influenza A (H1N1) en España. *Med Intensiva* 2012; 36:193-199.
50. Davies A, Jones D, Bailey M, et al; Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009; 302:1888-1895.
51. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an Extracorporeal Membrane Oxygenation Center and Mortality Among Patients With Severe 2009 Influenza A(H1N1) *JAMA* 2011; 306:1659-1668.
52. Rowan KM, Harrison DA, Walsh TS, et al. The Swine Flu Triage (SwiFT) study: development and ongoing refinement of a triage tool to provide regular information to guide immediate policy and practice for the use of critical care services during the H1N1 swine influenza pandemic. *Health Technol Assess* 2010; 14:335-492.
53. Miller RR, Dean NC, Rice TW, et al. for the NHLBI ARDS Network, ARDS Network registry 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection patients with severe hypoxemia: outcomes in those treated with and without ECMO. *Am J Respir Crit Care Med* 2011(183):A1638.

54. Pérez de la Sota E. Registro de Asistencia Circulatoria y Respiratoria: 1^{er} informe del Grupo de Asistencia Mecánica Circulatoria de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiov* 2011; 18:33-40.
55. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A/H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med* 2011; 37:884-891.
56. Holzgraefe B, Broome M, Halzen H, Konrad D, Palmer K, Frenckner B. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76:1043-1051.
57. Forrest P, Ratchford J, Burns B, Herkes R, Jackson A, Plunkett B. Retrieval of critically ill adults using extracorporeal membrane oxygenation: an Australian experience. *Intensive Care Med* 2010; 37:824-830.
58. Bone RC. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *JAMA* 1986; 256-910.
59. Ashbaugh DC, Bigelow DB, Petty TL. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319.
60. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342:1301-1308.
61. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999;116(suppl):9S-15S
62. Mitchell MD, Mikkelsen ME, Umscheid CA, et al. A systematic review to inform institutional decisions about the use of extracorporeal oxygenation during the H1N1 influenza pandemic. *Crit Care Med* 2010; 38:1398-1404.

63. Meadow W, Pohlman A, Frain L. Power and limitations of daily prognostications of death in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2011; 39:474-479.
64. Donahoe M, Rogers RM. An anecdote is an anecdote... but a clinical trial is data. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:293-294.
65. MacLaren G. Evidence and experience in extracorporeal membrane oxygenation. *Chest* 2011; 139:965-966.
66. Doust J, Del Mar C. Why do doctors use treatments that do not work? *BMJ* 2004; 328:474-475
67. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS et al. for the PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012; 366:2055-2064.
68. Vincent JL. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2010; 38(Suppl.): S534-S538.
69. Valente-Barbas CS, Janot-Martos GF, Passos-Amato MB, Ribeiro-Carvalho CR. Goal-oriented respiratory management for critically ill patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Research and Practice* 2012; Article ID 952168, doc:10.1155/2012/9521.68.
70. United Nations Industrial development Organization. Product quality: a guide for small and medium sized enterprises. UNIDO: Viena; 2006. pp. 1-41
71. Deans KJ, Minneci PC, Cui X, et al. Mechanical ventilation in ARDS: one size does not fit all. *Crit Care Med* 2005; 33:1141-1143.
72. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317:1565-1570.
73. Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131:954-963.

74. Ospina-Tascon GA, Büchele GL, Vincent JL. Multicenter, randomized, controlled trials evaluation mortality in intensive care: Doomed to fail? *Crit Care Med* 2008; 36:1311-1322.
75. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:621-630.
76. Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of diagnosis techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355:2619-2630.
77. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862–871.
78. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111–124.
79. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367.
80. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297.
81. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699–709.
82. Sark Y, Vincent JL, Schuerholz T, et al. Early- versus late-onset shock in European intensive care units. *Shock* 2007; 28:353: 636-643.
83. Tomashefski JF JF. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21:435-466.

84. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010; 38(10 Suplemento): S539-S458.
85. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: The EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:2445-2452.
86. Cordell-Smith JA, Roberts N, Peek GJ, Firmin RK. Traumatic lung injury treated by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Injury* 2006; 37:29-32.
87. Mikkelsen ME, Woo YJ, Sager JS, et al. Outcomes using extracorporeal life support for adult respiratory failure due to status asthmaticus. *ASAIO J* 2009; 55:47-52.
88. Maggio P, Hemmila M, Haft J, Barlett R. Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism. *J Trauma* 2007; 62:570-576.
89. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:763-768.
90. Extracorporeal Life Support Organization., 2010. [Internet]. 2013 [consultado el 9 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.else.med.umich.edu/Guidelines.html>.
91. NSW Indications for ECMO Referral, 2010. [Internet]. 2013 [consultado el 9 Feb 2013]. Disponible en http://amwac.health.nsw.gov.au/policies/pd/2010/pdf/PD2010_028.pdf
92. REVA organisation, SDRA lié à la grippe A (H1N1)-2009. Recommandations pour l'assistance respiratoire. [Internet]. 2013 [consultado el 9 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.srlf.org/Data/upload/file/Grippe%20A/reco%20REVA%20SDRA-H1N1.pdf>.
93. Herbert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409–417.

94. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877–887.
95. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213–2224
96. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297.
97. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342:1878 –1886.
98. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342:1887–1892.
99. Chassin M R, Galvin RW. The National Roundtable on Quality. 1998. The urgent need to improve health care quality. *Journal of the American Medical Association* 1998; 280:1000-1005.
100. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A, Kerr EA. 2003. The quality of health care delivered to adults in the United States. *New Engl J Medicine* 2003; 348: 2635-2645.
101. Wennberg JE. 2002. Unwarranted variations in healthcare delivery: Implications for academic medical centres. *Brit Med Jour* 2002; 325: 961-964.
102. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. 1999. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282:1458-1465.
103. Edmondson AC, R. Bohmer R, Pisano GP. 2001. Disrupted routines: Team learning and new technology adaptation. *Admin. Sci Quart* 2001; 46: 685-716.

104. Berta WB, Baker GR. Factors that Impact the Transfer and Retention of Best Practices for Reducing Error in Hospitals. *Health Care Management Review* 2004; 29: 90-97.
105. Baker GR, King H, MacDonald JL, Horbar JD. 2003. Using organizational assessment surveys for improvement in neonatal intensive care. *Pediatrics* 2003; 111:419-425.
106. Horbar JD, J. Rogowski J, Plesk P, et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. *Pediatrics* 2001; 107:14-22.
107. Klein KJ, Sorra JS. The challenge of innovation implementation. *Acad Management J* 1996; 21:1055-1080.
108. Edmondson AC, Moingeon B. When to learn how; and when to learn why: Appropriate organizational learning processes as a source of competitive advantage. En Moingeon B, Edmondson AC (eds.). *Organizational Learning and Competitive Advantage*. Sage Publications, Thousand Oaks, CA. Edmondson, A C 1999. Psychological safety and learning behavior in work teams. *Admin. Sci. Quart.* 44(2) 350-383.
109. Sarin S, McDermott C. Effect of team leader characteristics on learning, knowledge application, and performance of cross-functional new product development teams. *Decision Sci* 2003;34: 707-739.
110. Dorrah JR, Gullledge TR, Womer NK. Investment in knowledge: A generalization of learning by experience. *Management Sci* 1994; 40: 947-958.
111. Mukherjee A, Lapre M, Wassenhove LV. Knowledge driven quality improvement. *Management Sci* 1998; 44: S35-S49.
112. Berta WB, Baker GR. Factors that Impact the Transfer and Retention of Best Practices for Reducing Error in Hospitals. *Health Care Management Review* 2004; 29: 90-97.
113. Baker GR, King H, MacDonald JL, Horbar JD. Using organizational assessment surveys for improvement in neonatal intensive care. *Pediatrics* 2003; 111: 419-425.

114. Baum JAC, Ingram P. Survival-enhancing learning in the Manhattan hotel industry, 1898-1980. *Management Sci* 1998; 44: 996-1016.
115. van der Vegt GS, Bunderson JS. 2005. Learning and performance in multi-functional teams: the importance of collective team identification. *Acad. Management J* 2005; 48: 532-547.
116. Uhlig PN, Brown J, Nason AK, Camelio A, Kendall E. System Innovation: Concord Hospital. Joint Commission. *Journal of Quality Improvement* 2002; 28: 666-672.
117. Horbar JD, Rogowski J, Plesk P, et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. *Pediatrics* 2011; 107:14-22.
118. Bunderson JS, Sutcliffe KM 2002. Comparing alternative conceptualizations of functional diversity in management teams: Process and performance effects. *Acad. Management J* 2002; 45: 875-893.
119. Edmondson AC. Psychological safety and learning behavior in work teams. *Admin Sci Quart* 1999; 44:350-383.
120. Schippers MC, Den Hartog DN, Koopman PL, Wienk JA. Reflexivity and diversity in teams: The moderating effects of outcome interdependence and group longevity. *J Organizational Beh* 2003; 24: 779-802.
121. Carrillo JE, Gaimon C. Improving manufacturing performance through process change and knowledge creation. *Management Sci* 2000; 46: 265-288.
122. Li G, Rajagopalan S. Process improvement, quality, and learning effects. *Management Sci* 1998; 44: 1517-1532.
123. Tyre MJ, Hauptman O. Effectiveness of organizational responses to technological change in the production process. *Organ Sci* 1992; 3:301-320.

124. Bohn RE. Measuring and managing technological knowledge. Sloan Management Rev 1994; 36: 61-73.

ANEXO I

PROTOCOLO DE ECMO VENO-VENOSO

Unidad de Cuidados Intensivos de adultos

HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN

PROTOCOLO DE ECMO VENO-VENOSO

UCI HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN

1) INTRODUCCIÓN.....	133
2) INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES	136
3) PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	138
4) AVISAR A ENFERMERÍA Y CIRUGÍA CARDIACA	138
5) INFORMACIÓN A FAMILIARES. CONSENTIMIENTO INFORMADO	138
6) PREPARACIÓN DEL PACIENTE	142
7) PREPARACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL	144
8) PURGADO, CANULACIÓY CONEXIÓN DEL SISTEMA ECMO	145
9) MONITORIZACIÓN Y MANTENIMIENTO DEL PACIENTE	152
10) COMPLICACIONES	157
11) DESTETE Y RETIRADA DEL ECMO	178
12) HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS.....,	183
13) OXIGENADOR.....	186
14) BOMBA CENTRÍFUGA.....	188
15) CÁNULAS.....	191

INTRODUCCIÓN

El oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO) es un sistema de asistencia mecánica que proporciona soporte circulatorio o respiratorio durante un periodo corto de tiempo, días o semanas, en pacientes con insuficiencia cardíaca o respiratoria refractaria al tratamiento convencional. Las dos modalidades generales de asistencia son veno-arterial (soporte circulatorio y respiratorio) y veno-venoso (soporte respiratorio).

En nuestro caso, para tratar a los enfermos con insuficiencia respiratoria aguda refractaria, utilizaremos el ECMO VENO-VENOSO. Dispondremos de dos accesos venosos centrales, que habitualmente serán la vena yugular interna derecha y la vena femoral derecha, con una dirección del flujo femoro-atrial (extracción o drenaje de sangre en vena femoral y retorno en aurícula derecha). El circuito del ECMO (Maquet®) se compone de los siguientes elementos:

- Cánulas arterial y venosa de poliuretano reforzadas con anillos de acero inoxidable, insertadas intravascularmente mediante punción percutánea o disección quirúrgica.
- Líneas o tubuladuras (3/8 de pulgada) venosa (a través de la cual circula la sangre del paciente hacia la bomba) y arterial (a través de la cual retorna la sangre al paciente una vez oxigenada), recubiertas por material biocompatible.
- Bomba centrífuga (Rotaflow®) compuesta por el cabezal intra-circuito (con aspas o conos en su interior) y el generador de fuerza magnética, que provoca una presión negativa de succión en la línea y cánula venosa, dando lugar a un flujo de sangre hacia la bomba, y una presión positiva en la línea y cánula arterial que permite el retorno de la sangre al paciente.
- Consola del ECMO, que suministra la fuerza electromotriz a la bomba centrífuga, regula su funcionamiento y proporciona los datos hemodinámicos captados por los sensores de flujo y presión colocados en el circuito. Los datos esenciales son el flujo en litros/minuto y las revoluciones por minuto de la bomba.
- Oxigenador de membrana (Quadrox® PLS) compuesto por fibras de polimetilpentano impermeables al plasma, que permiten la difusión del oxígeno a la sangre venosa a través de la membrana incrementando la presión parcial de oxígeno en la sangre, así como el lavado de carbónico de la sangre venosa.

- Sistema de suministro de gases clínicos compuesto por un mezclador de gases O_2 /aire que consigue la mezcla con la FiO_2 deseada y un caudalímetro que proporciona el flujo deseado en litros/minuto al oxigenador.
- Intercambiador de calor, que calienta la sangre a su paso por el oxigenador para evitar la hipotermia provocada por el circuito extracorpóreo.





1. INDICACIONES. CONTRAINDICACIONES

Cuando se plantee la entrada de un paciente en ECMO se deben valorar minuciosamente las indicaciones y contraindicaciones del mismo según las características individuales y las consideraciones del intensivista.

1.1 INDICACIONES

- Insuficiencia respiratoria aguda grave potencialmente reversible que cumpla al menos una de las siguiente características:
 - No respuesta a tratamiento convencional optimizado (ventilación protectora, maniobras de reclutamiento, prono, TGI, NO) durante los primeros días de ventilación mecánica. Se considera como no respuesta la presencia de:
 - $pO_2 / FiO_2 < 100$ mmHg.
 - $P_{meseta} > 30$ cmH₂O.
 - Hipercapnia no compensada con $pH < 7.2$.
 - SDRA “grave”:
 - Escala de Murray > 3 .
 - FiO_2 100% y PEEP ≥ 15 cmH₂O durante $> 24h$.
- Obstrucción al flujo de la vía aérea / status asmático:
 - Hipercapnia con $pH < 7.2$,
- Fístula traqueal o broncopleuraleal.

CRITERIOS SDRA

- Comienzo agudo
- Infiltrados pulmonares bilaterales
- $pO_2 / FiO_2 \leq 200$
- PEEP ≤ 18 mmHg o no evidencia de aumento de presión en AI

ESCALA DE MURRAY

	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos
PaO ₂ /FiO ₂	≥300	225-299	175-224	100-174	<100
Rx tórax	Normal	1 punto por cuadrante afecto	1 punto por cuadrante afecto	1 punto por cuadrante afecto	1 punto por cuadrante afecto
Compliance	≥80	60-79	40-59	20-39	≤19
PEEP	≤5	6-8	9-11	12-14	≥15

Índice de Murray = suma de puntos / 4

- Ausencia de lesión: 0
- Lesión ligera a moderada: 0.1-2.5
- Lesión grave: >2.5

1.2 CONTRAINDICACIONES

ABSOLUTAS

- Futilidad terapéutica: pacientes muy graves con escasas posibilidades de recuperación, con tratamiento convencional prolongado o con diagnóstico que implique un pronóstico infausto.
- Daño neurológico irreversible.
- Afectación pulmonar grave crónica: enfisema, sarcoidosis.
- Hipertensión pulmonar severa crónica.
- Fallo cardíaco derecho o izquierdo severo (FEVI < 25%).
- Neoplasia no controlada.
- Inmunosupresión significativa (neutropenia < 400)
- Contraindicación absoluta para la anticoagulación

RELATIVAS

- Sepsis con fracaso multiorgánico.
- Ventilación mecánica con alto soporte ($\text{FiO}_2 > 90\%$, $\text{Pm} > 30$) durante > 7 días.
- Edad (no edad específica de contraindicación).
- Obesidad mórbida (> 100 kg o $\text{IMC} > 40$).
- Contraindicación para el uso de heparina.

2. ANÁLISIS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Antes de la entrada en ECMO debemos conocer la situación clínica, analítica y radiológica del paciente en el momento actual con el objetivo de prepararlo adecuadamente y evitar complicaciones posteriores. Solicitaremos:

- Análisis generales completos: hemograma, bioquímica, coagulación, gases arteriales.
- Radiografía de tórax: descartar atelectasia, neumotórax, derrame...
- Ecocardiografía: FEVI, alteraciones estructurales, derrame pericárdico.

3. AVISAR A ENFERMERÍA Y CIRUGÍA CARDIACA

Activaremos la cadena de actuación avisando a:

- Supervisora de Enfermería, para gestión del personal y material.
- Cirugía cardíaca, para asesoramiento en la canulación.

4. INFORMACIÓN A FAMILIARES.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El intensivista y la enfermera responsables del paciente se entrevistarán con la familia, que deberá firmar el consentimiento informado en el que se refieren de forma clara y completa los

beneficios, riesgos y las posibles complicaciones que pueden aparecer y se les ofrece el siguiente documento de Consentimiento Informado:



**Hospital General Universitario
Gregorio Marañón**

Comunidad de Madrid

FILIACIÓN DEL
PACIENTE

SERVICIO: MEDICINA INTENSIVA

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE OXIGENACIÓN MEDIANTE MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO)

Nombre y apellidos del paciente: _____

Nombre y apellidos del médico que informa: _____

Fecha: _____

SOLICITUD DE INFORMACIÓN:

Deseo ser informado sobre mi enfermedad y/o las intervenciones que se me va a realizar: **SI** **NO**

Deseo que la información de mi enfermedad y/o intervenciones le sea proporcionada a:

.....
...

Explicación sencilla del objetivo del procedimiento, en qué consiste y la forma en que se va a llevar a cabo:

La oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO) consiste en la administración de oxígeno y depuración de anhídrido carbónico de forma artificial mediante el paso de la sangre por un dispositivo externo.

La ECMO requiere la implantación de catéteres de grueso calibre en al menos dos venas, generalmente la femoral y la yugular. En alguna ocasión puede ser necesario implantar catéteres en tres venas o en alguna arteria. La colocación de estos dispositivos se realiza mediante una pequeña intervención quirúrgica que se realiza en la propia cama del enfermo y que consiste en la apertura de la piel, punción del vaso sanguíneo, introducción de una guía metálica en su interior y, finalmente, colocación del catéter deslizándolo alrededor de esta guía, que finalmente se retira.

Una vez colocados adecuadamente los catéteres, se inicia la circulación extracorpórea para oxigenar y depurar la sangre. Esto se consigue extrayendo por una de las venas una gran cantidad de sangre (puede oscilar entre 2 y 7 litros por minuto) que es devuelta a la circulación del enfermo tras ser pasada por una membrana en la que se administra oxígeno y se facilita la depuración de anhídrido carbónico. Con ello se consigue facilitar la respiración del enfermo, aunque sigue necesitando estar intubado y en ventilación mecánica. Este procedimiento obliga a mantener al paciente anticoagulado durante todo el tiempo en el que se esté aplicando para evitar la formación de trombos que ocluyan el sistema o que puedan dañar al enfermo al ser devuelta la sangre a la circulación natural del enfermo.

La ECMO se mantiene de forma continua durante un tiempo indefinido, hasta que la situación clínica cambie. En ocasiones se prolonga durante semanas. Normalmente, durante todo este tiempo el paciente permanecerá ingresado en UCI, sedado

(inconsciente), intubado y con un respirador. Tras la retirada de la ECMO el enfermo puede permanecer todavía un tiempo prolongado en UCI.

Descripción de las consecuencias del procedimiento

Durante la implantación de los catéteres, desarrollo del tratamiento con ECMO y posterior retirada, el enfermo estará sometido a una minuciosa monitorización y vigilancia. Sin embargo, su riesgo vital es más elevado que en ningún otro momento porque está expuesto a un número mayor de graves complicaciones que detallaremos más adelante. Además, la ECMO nos proporciona tiempo para el tratamiento y reduce los daños inducidos por la ventilación mecánica, pero **no es un procedimiento curativo por sí mismo**. Por último, es necesario destacar que este tratamiento se realiza más que en pocos hospitales, por lo que la experiencia nacional e internacional es relativamente escasa y **no existe un consenso internacional respecto a las circunstancias en las que debe implantarse**. En nuestro centro se utiliza en adultos con insuficiencia respiratoria desde 2.009 en casos muy seleccionados, como tratamiento de rescate cuando otros tratamientos han fracasado. La indicación de este tratamiento en el caso de su familiar ha sido decidida en sesión clínica por un equipo de expertos que han sopesado riesgos y beneficios y han considerado que en este caso concreto es la mejor opción para el enfermo.

En caso de **NO EFECTUARSE ESTA LA IMPLANTACIÓN DE LA ECMO** se mantendrá el tratamiento como hasta el momento, utilizando técnicas ventilatorias y de soporte vital convencionales, aunque consideramos que proporcionarán una menor probabilidad de recuperación al enfermo.

Descripción de los riesgos típicos más graves

En la experiencia internacional con este tratamiento en enfermos adultos con insuficiencia respiratoria aguda la mortalidad hospitalaria se encuentra en torno al 45% y las complicaciones graves son frecuentes: están descritas complicaciones derivadas de la canulación de los vasos sanguíneos o del mantenimiento del circuito de circulación extracorpórea en el 44% de los casos, necesidad de depuración extrarrenal (diálisis) en el 35%, infecciones graves relacionadas con la técnica en el 17%, hemorragias gastrointestinales o pulmonares en el 5% de los casos y daño cerebral grave en el 3%.

Descripción de riesgos personalizados

Usted debe saber que existe disponibilidad absoluta por parte del médico y del personal de enfermería que la está informando a ampliar la información si usted así lo desea.

Declaración del paciente

- He recibido información acerca de los extremos indicados en los apartados previos, así como alternativas diferentes al procedimiento si las hubiera
- Estoy satisfecho con la información recibida, he aclarado mis dudas y sé que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y sin que ello suponga un deterioro de la calidad de la asistencia recibida.

Nombre y firma del médico que informa:**Fecha y firma del paciente:****Fecha, nombre y firma del representante en caso de ser necesario:****En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma:**

5. PREPARACIÓN DEL PACIENTE

- Ubicación en habitación individual, en decúbito supino sin cambios posturales.
- Comprobar que disponemos de los resultados de las pruebas complementarias.
- Sedo-analgesia y bloqueo neuromuscular:
 - Midazolam (Dormicum) 250 – 300 mg + Morfina 90 mg / 100 cc SF 0.9%.
 - Cisatracurio (Nimbex) 200 – 300 mg / 100 cc SF 0.9%.
- Pruebas cruzadas para hemoderivados:
 - Valorar transfusión urgente para obtener objetivos hematológicos:
 - Hto > 30%.
 - Fibrinógeno > 100 mg/dl (> 150 si riesgo elevado de sangrado, > 200 si sangrado).
 - Plaquetas > 100.000 (> 125.000 si riesgo elevado de sangrado, > 150.000 si sangrado).
 - En reserva: 2 concentrados de hematíes, 2 unidades de PFC y 2 unidades de plaquetas (según indicación médica).
- Estabilización hemodinámica (valorar perfusión de drogas vasoactivas):
 - Cargado, siempre:
 - NA 30 mg / 250 cc SG5%.
 - Jeringa con 1 mg de adrenalina.
 - Jeringa con 3 mg de atropina.
 - Valorar según indicación médica:
 - Adrenalina 5 mg / 100 cc SG5%.
 - DA 400 mg / 250 cc SG 5%.
 - DBT 500 mg / 250 cc SG5%.
- Heparina sódica:
 - Jeringa con 100 UI/kg (1 mg/kg).
 - Jeringa con 50 UI/kg (0.5 mg/kg).
 - Perfusión 24.000 UI / 250 cc SG 5% (15-20 UI/kg/h).
- Profilaxis antibiótica:

- Primera dosis 30 min antes de la canulación y mantenimiento durante 48h.
- Elección del fármaco:
 - Primera elección: vancomicina 1 gr en bolo y perfusión de 2 gr / 24h (ajustar dosis según función renal o depuración extra-renal).
 - Si el paciente ya estaba con ella, adelantar dosis o administrar dosis extra. En caso de tratamiento > 7 días pasaríamos a la segunda elección.
 - Segunda elección: linezolid 600 mg / 12h, 4 dosis.
 - Tercera elección: teicoplanina 400 mg / 12h, 4 dosis.

- Canulación de introductores (8 F) en vena yugular interna y femoral derechas, y shaldon si se prevé necesaria depuración extrarrenal.

6. PREPARACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL

6.1 DESCRIPCIÓN GENERAL

- Sistema ECMO: carro de soporte, consola principal, mezclador de gases, calentador, tubuladuras, oxigenador, bomba, soporte de regleta para monitorizar presiones, alargaderas, pasta de contacto.
- 4 Clamps (pinzas de tubo)
- 2 Cánulas
- Monitorización del paciente y del sistema ECMO: presiones intracircuito, constantes básicas, PVC, IC, Tª central, capnógrafo, BIS y Hemocron® (ACT)
- Carro con material de canalización percutánea o quirúrgica, y Kit de emergencia.
- Ecocardiógrafo
- Hemofiltro

6.2 CÁNULAS

Se elegirá el tamaño de las cánulas dependiendo del área corporal del paciente y la localización: grosor externo (French) y longitud (cm).

Se prepararán 2 cánulas, una venosa para extracción de sangre desoxigenada (agujeros a los lados y al final del catéter para permitir paso de flujo en caso de obstrucción de la punta) y una arterial para infusión de sangre oxigenada (agujeros sólo al final del catéter para evitar lesión de la pared vascular en la canulación o reinfusión).

En general, los tamaños irán desde:

- Cánula venosa: 15 – 17 – 19 – **21 – 23F** con 50 cm de longitud.
- Cánula arterial: 15 – **17 – 19** – 21 – 23F, con 18 cm de longitud.

La canulación se hará generalmente de forma percutánea mediante la técnica de Seldinger, o quirúrgica mediante disección (por cirujano cardíaco) en caso de dificultad en la técnica o complicaciones durante el procedimiento.

6.3 MONITORIZACIÓN

En general: 2 monitores de cabecera, 4 transductores con sistemas de presurización y soporte, Capnógrafo, Vigileo, BIS y medidor de ACT.

- DEL PACIENTE:

- Constantes básicas: FC, ECG, TA, FR, Sat, T^a central.
- PVC (Presión Venosa Central).
- Capnógrafo: pCO₂ transcutáneo.
- Vigileo / PiCCO / Swan-Ganz: IC (índice cardíaco).
- BIS (Índice Biespectral).
- Medidor de T^a central (vesical, rectal).

- DEL SISTEMA ECMO:

- ACT-LR (tiempo de coagulación activado) con Hemochron.
- Presiones intracircuito:
 - Presión de succión: en la línea venosa antes de la bomba de flujo.
 - Presión pre-membrana: en la línea venosa entre la bomba y el oxigenador.
 - Presión post-membrana: en la línea arterial tras el oxigenador.

6.4 MATERIAL DE CANULACIÓN Y KIT DE EMERGENCIA

En la habitación habrá siempre un carro con el material necesario para la canulación, sea percutánea o quirúrgica, y el kit de emergencia (ver ANEXO).

7. PURGADO, CANULACIÓN Y CONEXIÓN DEL SISTEMA ECMO

7.1 PURGADO

Material necesario:

- Carro de soporte.
- Consola principal.
- Mezclador de gases, tomas de oxígeno y aire, tubo de oxígeno.
- Calentador y mangueras del calentador.
- Circuito (línea venosa – bomba – oxigenador – línea arterial), 2 puertos con llaves de tres pasos en la línea venosa pre-bomba.

- Bolsa de infusión de cristaloides (prontoprime 1000cc)
 - Osm 360 mOsm / l.
 - Na 186 mmol / l.
 - Cl 154 mmol / l.
 - Fosfato 16 mmol / l.
 - Heparina 5.000 UI.
- Bolsa atrapa-burbujas.
- Alargaderas bolsa de infusión y atrapa-burbujas.
- Alargaderas presión pre y post-oxigenador.
- Gel de contacto.
- 4 clamps (pinzas de tubo).

Proceso de purgado:

- Revisar que disponemos de todo el material descrito previamente.
- Conectar toma de oxígeno y de aire al mezclador de gases.
- Conectar oxigenador al carro de soporte.
- Conectar las mangueras entre el calentador y el oxigenador.
- Encender el calentador y comenzar flujo de agua a 36.5°C.
- Conectar tubo de oxígeno entre el mezclador de gases y el oxigenador ("gas in" en la entrada próxima a la conexión del oxigenador al carro).
- Conectar la línea venosa a la bomba (entrada) y asegurar con abrazadera.
- Conectar las dos alargaderas en los puertos pre y post-oxigenador.
- Conectar la bolsa atrapa-burbujas al puerto de la línea venosa próximo a la caja de las tubuladuras mediante alargadera.
- Conectar la bolsa de infusión al puerto de la línea venosa próximo a la bomba mediante alargadera.
- Clampar línea venosa entre los dos puertos, alargadera de la bolsa atrapa-burbujas y alargadera de la bolsa de infusión.
- Quitar tapón amarillo del oxigenador para permitir la salida de aire del interior del circuito.
- Desclampar y abrir bolsa de infusión, permitiendo la salida del líquido por gravedad hacia la bomba y el oxigenador.
- Desclampar momentáneamente la línea venosa entre los 2 puertos para permitir relleno retrógrado de dicho segmento del circuito.
- Colocar bomba en el carro de soporte tras cubrir la salida de la misma con pasta conductora para permitir la correcta medición de la velocidad de flujo.
- Abrir al aire ambiente la llave de tres pasos del puerto de la línea venosa que va a la bolsa atrapa-burbujas para permitir la salida del aire principal del circuito.
- Comenzar bomba a 1000-1500 rpm para purgar la línea arterial y línea venosa a en el interior de la caja permitiendo que llegue el líquido hasta el puerto de la bolsa atrapa-burbujas.
- Abrir llave de tres pasos de dicho puerto hacia la bolsa atrapa-burbujas desclampando la alargadera.
- Cuando la bolsa atrapa-burbujas haya recogido la mayoría del aire parar la bomba.
- Clampar las alargaderas de la bolsa de infusión y la bolsa atrapa-burbujas, retirar la bolsa de infusión y conectar su alargadera a la bolsa atrapa-burbujas para cerrar el circuito.

- Desclampar ambas alargaderas y volver a iniciar la bomba de forma que las burbujas restantes del circuito se recojan en la bolsa atrapa-burbujas.
- Cuando nos aseguremos de que no hay burbujas de aire en el circuito pararemos de nuevo la bomba y retiraremos el clamp de la línea venosa entre los dos puertos (comprobando que entre ambos puertos no hay burbujas).
- Clampar y retirar las alargaderas y la bolsa atrapa-burbujas.
- Reiniciar la bomba a alto flujo hasta que la sangre esté a la temperatura deseada.
- Iniciar con FiO₂ 100% el flujo de gas a 2lpm durante 2-3 minutos para purgar el circuito de gas, y después pararlo.
- El sistema está listo para su conexión al paciente.

7.2 ANTICOAGULACIÓN INICIAL

La adecuada anticoagulación se monitorizará midiendo el ACT (tiempo de coagulación activado) en una muestra de sangre del paciente mediante el sistema Hemochron. Medimos el ACT-LR (bajo rango):

- Sacar una muestra de la arteria, desechándose los 10 cc primeros. Extraer la muestra válida que será de 1 cc de sangre para el análisis del ACT, siguiendo las instrucciones del Hemochron®.

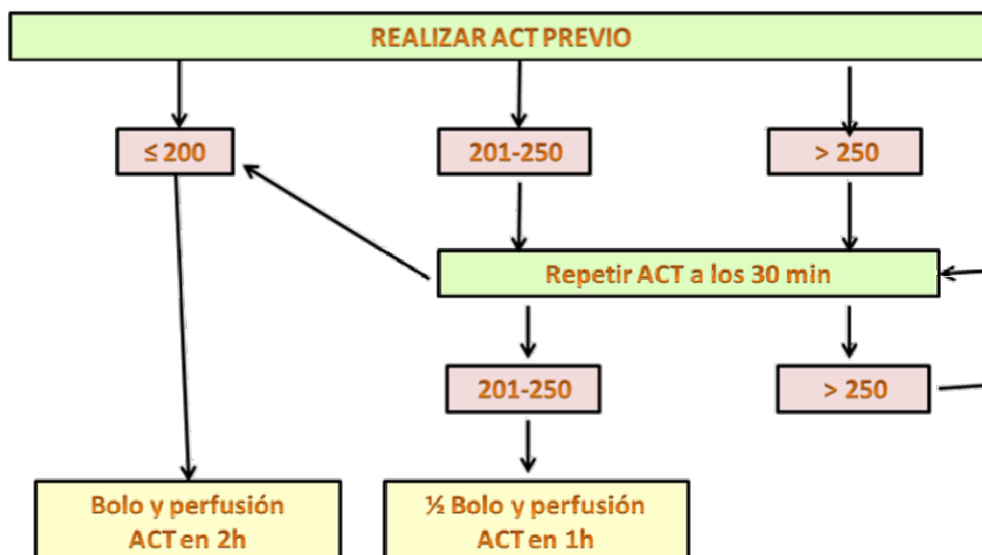
La anticoagulación inicial, previa canulación y colocación del ECMO, dependerá de la hemostasia basal del paciente, y deberemos seguir unas indicaciones concretas:

A) Pacientes no anticoagulados y sin problemas de hemostasia:

- Bolo de heparina (100 UI/kg) 3 min antes de la canulación.
- Valor bolo extra (50 UI/kg) si no se ha conseguido la canulación en los siguientes 15 min.
- Objetivo: ACT inicial > 250-300.
- Si el purgado del sistema se ha realizado con suero heparinizado, la dosis inicial de heparina será algo más pequeña (\approx 80 UI/kg).

B) Pacientes no anticoagulados con trastornos de la coagulación o pacientes previamente anticoagulados (medir ACT previo, y si están con HBPM suspenderla):

- ACT \leq 200: bolo y perfusión de heparina.
- ACT = 201 – 250: Repetir a los 30 min
 - \leq 200: $\frac{1}{2}$ bolo y perfusión.
 - 201 – 250: $\frac{1}{2}$ bolo y perfusión.
- > 250 Repetir a los 30 min
 - \leq 200: bolo y perfusión.
 - 201 – 250: $\frac{1}{2}$ bolo y perfusión.
 - > 250: repetir a los 30 min



7.3 CANULACIÓN Y CONEXIÓN DEL SISTEMA ECMO

El procedimiento se llevará a cabo por 2 intensivistas, 1 cirujano cardíaco, 1 enfermera lavada y 1 enfermera circulante.

Preparación del campo aséptico y el material necesario para la canulación.

Se procederá a la canulación vascular mediante la técnica de Seldinger como primera opción, preferiblemente tras haber colocado los introductores y valorando ser guiados por ECO, dejándolas con doble clampaje hasta la conexión al circuito. La cánula de retorno (vena yugular interna derecha) se progresará hasta la unión entre VCS y AD, y la cánula de drenaje (vena femoral derecha) hasta el diafragma.

Cuando hayamos completado la canulación, clamparemos la línea venosa y arterial del circuito del ECMO, retirando la conexión entre ambas. Posteriormente se conectarán las cánulas a la línea venosa y arterial del circuito (generalmente extracción de sangre desoxigenada por vena femoral derecha y reinfusión de sangre oxigenada por yugular interna derecha) comprobando previamente la ausencia de coágulos y evitando la entrada de burbujas de aire en el sistema mediante irrigación de suero fisiológico con jeringa entre cada cánula y tubuladura. Aseguraremos las cánulas con abrazaderas.

7.4 INICIO DE LA ASISTENCIA

- Desclampar línea venosa, iniciar la bomba de flujo a 1.000 – 1.500 rpm y desclampar línea arterial.
- Aumento progresivo de las rpm hasta determinar el máximo flujo permitido según la hemodinámica del paciente y el tipo de cánula:

- El flujo máximo se establece cuando aumenta la presión de succión > - 80 mmHg o aparece “temblor” en la línea venosa de extracción por presiones altamente negativas / elevadas resistencias.
- Disminuir las rpm hasta alcanzar el soporte respiratorio óptimo: 50 – 80 ml / kg / min (para 70 kg: 3.5 – 5.6 lpm).
- Fijar flujo del caudalímetro del mezclador de gases con relación inicial flujo gas (lpm):flujo sangre (lpm) de 1:1, con FiO₂-ECMO 100% (la relación podrá subirse hasta 2:1).
- Ajustar progresivamente los parámetros ventilatorios de reposo.

Tras la entrada en ECMO suele producirse inestabilidad hemodinámica por hipovolemia, que precisará sobrecarga de volumen y/o transfusión de hematíes y/o soporte vasoactivo. Esto se debe a que el circuito está inicialmente purgado con cristaloideos, de manera que al entrar sangre del paciente la capacitancia del circuito aumenta por cierta distensibilidad de las tubuladuras, viéndose además influenciada por el grado de temperatura de la sangre y el grado de presión alcanzada en el circuito. Otros factores son la propia hemodilución del paciente y la vasodilatación producida por la respuesta inflamatoria sistémica que tiene lugar tras el contacto de la sangre con el circuito extracorpóreo.

7.5 AJUSTE DE PARÁMETROS VENTILATORIOS: “PULMÓN DE REPOSO”

Una vez iniciado el sistema ECMO ajustaremos los parámetros ventilatorios del paciente, los parámetros del mezclador de gases del ECMO y el flujo de la bomba guiándonos por control gasométrico del paciente y pre-post oxigenador, así como satO₂ y pCO₂ continuas por pulsioximetría y capnografía respectivamente.

El objetivo es mantener un “pulmón de reposo” con bajas presiones y ventilación minuto, evitando el barotrauma, volutrauma y atelectrauma asociados a la ventilación mecánica. Podemos utilizar ventilación controlada por presión (PCV) o por volumen (CMV), aunque generalmente usaremos la primera.

Parámetros ventilatorios generales del “pulmón de reposo”:

- FiO₂: inicialmente 100% y después ajustar según pO₂ (si hay que aumentar la FiO₂ hacerlo siempre primero en el mezclador de gases del ECMO), con el objetivo de pO₂ / FiO₂ > 200.
- FR 6 - 10
- PEEP 8-10
- Presión meseta < 20
- Si Ventilación controlada por presión (PCV): Pcontrol 20-25.
- Si Ventilación controlada por volumen (CMV): Vt 4-6 ml/kg.

Parámetros del ECMO:

- FiO_2 del ECMO: inicialmente 100% y después ajustar según pO_2 (si hay que aumentar la FiO_2 hacerlo siempre primero en el mezclador de gases del ECMO), con el objetivo de $pO_2 / FiO_2 > 200$.
- Flujo del caudalímetro del mezclador de gases según relación 1:1 o 2:1 con el flujo sanguíneo de la bomba

7.6 CONTROL CORRECTA COLOCACIÓN DEL ECMO

- Comprobar correcta colocación de las cánulas mediante radiografía de tórax o ecocardiografía transtorácica y registrar la altura las cánulas.
- Comprobar sangrado / hematoma por puntos de punción. Cura y apósito.
- Asegurar las cánulas para evitar acodamientos o decanulación accidental.
- Comprobar adecuada perfusión de cuello y extremidad inferior.

7.7. HEMOFILTRACIÓN VENO-VENOSA CONTINUA (HFVVC)

En caso de que el paciente lo precise se puede intercalar un hemofiltro en el circuito del ECMO, sin necesidad de añadir un nuevo acceso vascular central en el paciente. Lo ideal es intercalar el hemofiltro en la tubuladura venosa entre la bomba y el oxigenador (línea de drenaje en el puerto más cercano a la bomba y línea de retorno en el puerto más cercano al oxigenador), sin embargo nuestro circuito sólo cuenta con un puerto en dicho trayecto por lo que conectaremos la línea de drenaje post-oxigenador y la de retorno pre-oxigenador (para que la sangre pueda oxigenarse y hemofiltrarse).

8. MONITORIZACIÓN Y MANTENIMIENTO DEL PACIENTE

8.1 MONITORIZACIÓN TÉCNICA DEL SISTEMA ECMO

- Flujo de sangre (lpm): generalmente entre 50 – 80 ml/kg/min.
- Revoluciones (rpm): > 3.000 existe alto riesgo de hemólisis.
- Presión de succión: óptima – 60. Máxima – 80 mmHg.
 - Determinada por el catéter venoso y las resistencias vasculares del paciente.
- Presión pre-membrana: óptima < 250. Máxima 250 – 300 mmHg.
- Presión post-membrana: óptima < 200. Máxima 250 – 300 mmHg.
 - Determinada por el catéter arterial y las resistencias vasculares del paciente.
- Presión transmembrana (Ppre > Ppost): óptimo < 50 mmHg.
 - Vigilar si > 50-70. Valorar cambiar oxigenador si > 100.
- Flujo de gas (lpm): relación 1:1 o 2:1 con respecto al flujo de sangre.
- FiO2 oxigenador: inicialmente 100% y después ajustar según pO2.
- Saturación pre-oxigenador en línea venosa de drenaje (SvdO2): 65-75%.
 - Dependerá del grado de recirculación y el consumo metabólico del paciente.
- Saturación post-oxigenador en línea arterial de reinfusión (SarO2): 100%.
- Tª de la sangre a la salida del oxigenador: generalmente 36-37°C.

8.2 REVISIÓN DEL SISTEMA ECMO

Revisar el correcto funcionamiento del sistema por turno y ante cambios en las presiones o en la situación clínica del paciente:

- Fijación de las cánulas al paciente (puntos de seda) y al sistema (abrazaderas).
- Posición de las cánulas y las tubuladuras con fijación al paciente (revisar acodaduras).
- Temblor de la línea venosa.
- Rozaduras, erosiones o cortes del sistema.
- Conexiones, llaves de tres pasos y perfusiones en las tubuladuras.
- Tomas de oxígeno/aire, conexión de gas y caudalímetro.
- Trombos o depósitos de fibrina en todo el sistema, especialmente en las zonas de sedimentación de las tubuladuras y el oxigenador.
- Burbujas en todo el sistema: especialmente en las zonas altas de la cabeza de la bomba y el oxigenador.
- Fuga de vapor de agua, plasma o sangre en la salida del CO2 del oxigenador.
- Presiones intracircuito: succión, pre-membrana y post-membrana.
- Color de la sangre de drenaje.
- Adecuado funcionamiento de la bomba de flujo, consola.
- Tª de la sangre, adecuado funcionamiento del calentador, fugas de agua.
- Kit de emergencia. Clamps.

Ver registros de enfermería en ANEXOS y apartado de complicaciones.

8.3 MONITORIZACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE

MONITORIZACIÓN:

- TA, Fc, EKG, Fr, PVC, Tª central.
- IC por Vigileo.
- CO2 transcutáneo por capnógrafo.
- Grado de sedación por BIS.

ANALÍTICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- Cada 1h:
 - ACT.
- Cada 6h:
 - Gasometría arterial con iones y láctico.
- Cada 12h:
 - Hemograma y coagulación.
- Cada 24h:
 - Bioquímica con calcio iónico, fósforo, magnesio, Nt-proBNP, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT). Valorar Br indirecta.
 - Hemograma.
 - Coagulación con D-Dímero y AT III.
 - Gasometrías arterial, pre y post-oxigenador. Láctico.
 - Hemoglobina libre (de la línea arterial del circuito).
 - Radiografía de tórax.
- Cada 48h:
 - Frotis de sangre periférica.
 - Haptoglobina.
- Cada 72h:
 - Cultivos de vigilancia.
- Otros:
 - Anti-Xa, si variaciones significativas en los niveles de ACT o altos requerimientos de heparina.

8.4 ANTICOAGULACIÓN

Todos los pacientes en los que se implanta el ECMO deben estar anticoagulados dada la trombogenicidad de las cánulas, el circuito y la membrana del oxigenador.

Se utilizará bolo y perfusión de heparina sódica no fraccionada.

Tanto el sistema como las cánulas se encuentran recubiertos de heparina, lo que nos permite poder retrasar el inicio de la anticoagulación en casos de alteraciones de la coagulación o hemorragia activa del paciente.

El control de la anticoagulación se realizará mediante la determinación del tiempo de coagulación activada (ACT). El ACT deseado varía según el flujo del ECMO (a más flujo menos necesidad de anticoagulación) y la presencia o no de complicaciones hemorrágicas en el paciente.

- Controles de ACT:
 - Pre-ECMO: ACT basal para valorar bolo previa canulación (ya descrito).
 - Inicio ECMO: c/15 min hasta estabilización.
 - Durante ECMO: c/1h.
- Rangos de ACT objetivo según flujo, estado del paciente y riesgo de sangrado:
 - En general: 190 – 220.
 - Disminución del flujo de sangre: aumentar si es posible a 220 – 250 por riesgo de trombosis de las cánulas y el sistema.
 - No sangrado: 200 – 250.
 - Sangrado moderado: 180 – 200.
 - Sangrado que compromete la vida: < 180.

8.5 HEMODINÁMICO

El sistema ECMO no ofrece soporte cardiaco, por lo que contaremos sólo con la función cardiaca nativa del paciente. Sin embargo, la entrada en ECMO puede producir alteraciones cardiovasculares que debemos conocer.

- Empeoramiento hemodinámico, que puede precisar de inicio o aumento del soporte vasoactivo y expansión volumétrica con sueroterapia y/o hemoderivados:
 - Hipotensión y bajo gasto debido a hipovolemia por sangrado en los puntos de punción o por la anticoagulación.
 - Hipovolemia por aumento de capacitancia del circuito extracorpóreo: el circuito está inicialmente purgado con cristaloides, de manera que al entrar sangre del paciente la capacitancia del circuito aumenta por cierta distensibilidad de las tubuladuras, viéndose además influenciada por el grado de temperatura de la sangre y el grado de presión alcanzada en el circuito.
 - Hemodilución por el líquido de purgado.
 - Vasodilatación producida por la respuesta inflamatoria sistémica que tiene lugar tras el contacto de la sangre con el circuito extracorpóreo.
- Mejoría hemodinámica, que permite en muchas ocasiones disminuir o retirar el soporte vasoactivo:
 - Al entrar en ECMO y cambiar los parámetros ventilatorios a “pulmón de reposo” con disminución del volumen corriente y las presiones en vía aérea se

disminuye la presión intratorácica, aumentando el retorno venoso al corazón y mejorando el gasto cardíaco.

- Mejoría de la oxigenación:
 - A la circulación pulmonar: disminuye la vasoconstricción producida por la hipoxia previa, mejorando el flujo sanguíneo al corazón y el gasto cardíaco.
 - Al corazón (coronarias) con aumento de la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco.

Los objetivos hemodinámicos que debemos conseguir durante la asistencia en ECMO son los siguientes:

- Flujo inicial del ECMO 50 – 80 ml/Kg/min.
- Presión arterial media (PAM) \geq 65 mmHg.
- Índice cardíaco (IC) \geq 2.5 l/min/m².
- Presión de enclavamiento de arteria pulmonar (PEAP) 8-14 mmHg
- Presión venosa central (PVC) 8-10 mmHg.
- Diuresis: $>0,5$ ml/Kg/h.

8.6 RESPIRATORIO

El sistema ECMO permite una adecuada oxigenación sanguínea sin someter al pulmón a elevadas concentraciones de oxígeno, volúmenes corrientes, presiones en vía aérea o PEEP. Por tanto permite un “reposo” pulmonar evitando el volutrauma, barotrauma, atelectrauma y la toxicidad secundaria a la utilización de elevadas concentraciones de oxígeno (ver apartado de ajustes de VM).

Debemos tener en cuenta que tras la entrada en ECMO suele producirse empeoramiento radiológico los primeros días por las siguientes causas:

- Colapso alveolar tras disminuir la ventilación minuto y la presión en vía aérea.
- Edema pulmonar por aumento de la permeabilidad vascular en relación con la respuesta inflamatoria sistémica que tiene lugar al contactar la sangre con material extraño.

Formas de monitorizar la oxigenación del paciente:

- SaO₂: mezcla de oxigenación por ECMO y por función pulmonar nativa.
- SvDO₂ (sat venosa de drenaje pre-oxigenador): refleja el consumo de O₂ y estará influenciada por el grado de recirculación.
- SvrO₂ (sat venosa de retorno post-oxigenador): refleja la oxigenación de la sangre por la membrana.
- Diferencia pO₂ o SatO₂ pre-post oxigenador: refleja el grado de oxigenación / función de la membrana. No influenciada por la función pulmonar nativa.

- SvcerebralO₂ (catéter en bulbo de la yugular): refleja la sat venosa porque la sangre no se encuentra oxigenada por el ECMO. Su valor es aproximado al de la SvcO₂. El inconveniente es que es poco sensible a los cambios cardiovasculares y hemodinámicos porque depende más de la regulación cerebral.

Los objetivos respiratorios a lograr son:

- SaO₂: 85-92% (si la función pulmonar nativa es nula). Normalmente el paciente mantendrá cierta función pulmonar y la SaO₂ será mayor.
- PaO₂ > 60 mmHg
- PaO₂/ FiO₂ del paciente > 200
- PaO₂/FiO₂ del ECMO > 150
- PaCO₂ 35 – 45 mmHg
- pH 7.35 – 7.45

En el seguimiento realizaremos controles gasométricos cada 6-8 horas o según indicación médica. Si se detecta desaturación hay que realizar gasometrías del sistema (pre y post-oxigenador) y del paciente para valorar si existe algún problema en la asistencia o en la situación clínica del paciente, y saber cuáles son los parámetros a modificar.

8.7 HEMATOLÓGICO

Los pacientes en ECMO estarán anticoagulados por la elevada trombogenicidad del circuito, con el riesgo inherente de sangrado que ello conlleva. Debemos realizar controles hematológicos para una adecuada asistencia y valoración de las necesidades transfusionales.

Los objetivos que perseguimos son:

- Hto > 30%.
- Fibrinógeno > 100 mg/dl (> 150 si riesgo elevado de sangrado, > 200 si sangrado).
- Plaquetas > 100.000 (> 125.000 si riesgo elevado de sangrado, > 150.000 si sangrado).
- AT III > 80%

8.8 RENAL

Es posible que el paciente presente fracaso renal agudo oligúrico tras la entrada en ECMO por la respuesta inflamatoria sistémica que tiene lugar, con liberación de mediadores inflamatorios y microtrombosis que deterioran el parénquima y el flujo renal. Además muchos pacientes presentarán ya previamente algún grado de insuficiencia renal antes de la colocación del ECMO, pudiendo empeorarla.

Las primeras 24-72h tras la entrada en ECMO se produce un aumento de la permeabilidad capilar por la liberación de mediadores inflamatorios, que dará lugar a un empeoramiento radiológico por edema pulmonar y edema de partes blandas por tercer espacio. Además, la expansión volumétrica que muchas veces es necesaria durante la entrada en ECMO aumentará

el balance acumulado positivo del paciente. Ello hace que pasada esta fase se busque balance negativo a través del control de la sueroterapia y en ocasiones la necesidad de diuréticos o depuración extra-renal.

Por lo tanto, deberemos valorar la necesidad de depuración extra-renal, que podrá hacerse en el paciente a través de shaldon en vena central, o en el sistema ECMO intercalando un hemofiltro en la línea venosa.

8.9 NEUROLÓGICO

El paciente en ECMO puede presentar hemorragia craneal por la anticoagulación.

Cada día, si es posible, debe realizarse una ventana de sedación (a partir de las 12h de inicio del ECMO) para valorar el estado neurológico, y siempre que se pueda mantener al paciente con el mínimo grado de sedación. La exploración neurológica debe ser diaria y ante deterioros hemodinámicos. Se utilizarán todas las pruebas complementarias neurológicas necesarias cuando se sospeche un daño cerebral.

8.10 INFECCIOSO

Las infecciones en los pacientes que están en ECMO son frecuentes (especialmente las bacteriemias, infección del tracto respiratorio, infección urinaria o del punto de entrada del catéter/herida quirúrgica), y en su mayoría están producidas por bacilos gram negativos y staphylococos.

Prevía inserción de las cánulas y durante 48h se administrará profilaxis antibiótica, valorando su continuación según situación clínica/política hospitalaria:

- Primera dosis 30 min antes del acto quirúrgico.
- Mantenimiento durante 48h tras la colocación del ECMO.
- Elección del fármaco:
 - Primera elección: vancomicina 1 gr en bolo y perfusión de 2 gr / 24h (ajustar dosis según función renal o depuración extra-renal).
 - Si el paciente ya estaba con ella, adelantar dosis o administrar dosis extra. En caso de tratamiento > 7 días pasaríamos a la segunda elección.
 - Segunda elección: linezolid 600 mg / 12h, 4 dosis.
 - Tercera elección: teicoplanina 400 mg / 12h, 4 dosis.

Se debe vigilar día a día la posible aparición de infecciones, teniendo en cuenta que la fiebre quedará enmascarada por el uso de circulación extracorpórea. Vigilaremos:

- Aumento de los reactantes de fase aguda: leucocitos, proteína C reactiva, procalcitonina, fibrinógeno.
- Inestabilidad hemodinámica: taquicardia, hipotensión, vasodilatación, disfunción sistólica por miocardiopatía de estrés en relación con la sepsis.
- Otros datos clínicos: nuevos infiltrados radiológicos, secreciones purulentas, signos de infección en el punto de inserción de las cánulas, sedimento patológico.

Obtendremos cultivos (HC, HC diferenciales, BAS, URO) de vigilancia cada 72h y ante cualquier sospecha de infección.

9. COMPLICACIONES

La colocación de un ECMO no está exenta de la posible aparición de complicaciones. Algunas de ellas implican un riesgo vital importante para el paciente. La detección precoz, la elaboración de pautas de actuación concisas y claras, así como la adecuada formación de todo el personal sanitario implicado en la asistencia de estos pacientes, es fundamental para obtener buenos resultados.

SALIDA URGENTE DE ECMO

Ante cualquier complicación que requiera salida urgente de la asistencia seguiremos las siguientes indicaciones:

- **Clampar cánula / línea arterial.**
- **Disminuir la bomba a 1500 rpm.**
- **Clampar cánula / línea venosa.**
- **Parar la bomba.**
- **Cambiar el respirador a parámetros ventilatorios de emergencia.**
- **Valorar la necesidad de sobrecarga de volumen, drogas vasoactivas o transfusión de hemoderivados.**
- **Valorar resolver el problema, cambiar el circuito completo o dejar al paciente sin asistencia si lo tolera aceptablemente.**

PARÁMETROS RESPIRATORIOS DE EMERGENCIA EN VENTILACIÓN MECÁNICA	
FiO ₂	100%
PEEP	10-15
Pp (PCV)	30-35
Vt (CMV)	450
Fr	25-30

CAMBIO DEL CIRCUITO

En determinados casos, descritos anteriormente, será necesario cambiar de manera urgente todo el circuito del ECMO (fallo de bomba, fallo del oxigenador, entrada de aire masiva, trombosis, hemólisis...)

Los pasos a seguir son los siguientes:

- Purgar el nuevo circuito en la bomba manual u otra bomba.
- Preparar el campo estéril en el paciente y el material necesario (gasas, tijeras, clamps...).
- Clampar las líneas arterial y venosa del nuevo circuito y retirar la conexión entre ambas.
- Clampar la línea arterial y venosa del paciente y parar la bomba, retirando el viejo circuito.
- Purgar las líneas (del circuito viejo y el nuevo) con jeringa y suero fisiológico, para evitar entrada de aire, y conectarlas.
- Si se utiliza la misma bomba, sacar el cabezal viejo y colocar el nuevo.
- Cambiar la toma de gas y las mangueras del calentador del oxigenador viejo al nuevo.
- Reiniciar el flujo de la bomba.
- Asegurar con abrazaderas las nuevas conexiones.

NORMAS GENERALES DE SEGURIDAD

Aunque se describen en este apartado todas las complicaciones que pueden surgir, tanto del sistema ECMO como del paciente, es importante tener en cuenta una serie de normas importantes que deben conocerse.

- Evitar la manipulación de los puertos de la línea venosa entre el paciente y la bomba (zona de alta presión negativa con riesgo elevado de entrada de aire).
- No tapar la salida de CO₂ del oxigenador.
- Suspender el flujo de gas si se suspende el flujo de la bomba.
- Ajustar parámetros ventilatorios de emergencia ante cualquier complicación grave.

9.1 COMPLICACIONES DEL SISTEMA

9.1.1 CÁNULAS

Problemas en la canulación

El proceso de canulación ha de ser cuidadoso y debe valorarse que sea guiado por ecocardiografía. Realizaremos radiografía de tórax/abdomen y/o ecografía tras la colocación del ECMO para valorar la adecuada colocación de las cánulas.

Los principales problemas que nos podemos encontrar son:

- Lesión vascular o cardíaca: disección, rotura, etc... que puede precisar reparación por el cirujano cardíaco.
- Malposición de las cánulas:
 - Cánula por yugular interna dirigida a subclavia o demasiado progresada, con obstrucción al flujo de sangre.
 - Excesiva progresión de la cánula femoral, con aumento de la recirculación.

Decanulación

Causas:

- Aflojamiento/rotura de las suturas de las cánulas (con el paso del tiempo y las movilizaciones del paciente), permitiendo el desplazamiento de las mismas y su salida (sobre todo en vía venosa yugular, de menor longitud intravascular e insertada en una zona de mayor movilidad).
- Tensión por movilización del paciente con salida de la cánula.

Consecuencias:

- Desangramiento del paciente.
- Entrada de aire en el circuito o el paciente si se sale la cánula venosa por la presión negativa ejercida por la bomba.
- Hipoxemia (dependiendo de la función pulmonar nativa).
- Inestabilidad hemodinámica (dependiendo de la pérdida sanguínea y la función cardíaca)

- nativa).
- Embolismo pulmonar aéreo.

Actuación:

- Hacer presión sobre el vaso decanulado para evitar desangrado.
- Clampar el circuito próximo a la cánula desconectada.
- Clampar la cánula que permanezca bien colocada.
- Parar la bomba.
- Cambiar a parámetros ventilatorios de emergencia.
- Trendelenburg.
- Iniciar sobrecarga de volumen y valorar soporte vasoactivo.
- Suspender heparina, valorar revertir anticoagulación si riesgo vital y/o transfusión de hematíes u otros hemoderivados.
- Valorar la recanulación del paciente y el purgado de un nuevo sistema para el cambio rápido del mismo.

Prevención:

- Realizar una correcta fijación de todas las cánulas.
- Vigilar diariamente esta fijación.
- Extremar el cuidado en las movilizaciones del paciente.
- Incrementar las medidas de fijación si el paciente está consciente y con mayor autonomía para realizar movimientos.

9.1.2 TUBULADURAS

Ruptura de las tubuladuras (o cualquier parte del circuito)

Causas:

- Acodaduras de las tubuladuras mantenidas en el tiempo.
- Pinzamientos accidentales con otros aparatos o durante la higiene o movilización del paciente.
- Rotura de la llave de tres pasos.

Consecuencias:

- Desangramiento del paciente.
- Entrada de aire en el circuito o el paciente.
- Hipoxemia (dependiendo de la función pulmonar nativa).
- Inestabilidad hemodinámica (dependiendo del grado de pérdida sanguínea y la función cardíaca nativa).

Actuación:

- Clampar primero la cánula arterial y después la venosa lo más próxima al paciente.
- Parar la bomba.
- Cambiar a parámetros ventilatorios de emergencia.
- Trendelenburg.
- Iniciar sobrecarga de volumen y valorar soporte vasoactivo.
- Suspender heparina, valorar revertir anticoagulación si riesgo vital y/o transfusión de hematíes u otros hemoderivados.
- Valorar el cambio rápido de todo el sistema.

Prevención:

- Evitar acodaduras de las tubuladuras / circuito y revisar posibles erosiones.
- Vigilar que las llaves de tres pasos no se enganchen con nada durante los movimientos del paciente.
- Tener cuidado con las jeringas o instrumentos cortantes alrededor del circuito.

9.1.3 ENTRADA DE AIRE EN EL CIRCUITO

Causas:

- Línea venosa (tubuladura o cánula):
 - Malposición de la cánula de drenaje venoso (agujeros en la punta y los laterales) o decanulación: la presión negativa ejercida por la bomba aspirará aire al interior del circuito.
 - Ruptura de las cánulas / tubuladuras.
 - Cavitación: creación de burbujas de gas (se fuerza al oxígeno a salir del estado líquido de la sangre) por presión excesivamente negativa en la línea venosa, cánula y vasos sanguíneos (presión de succión > - 200 mmHg):
 - Obstrucción por acodamiento o trombo de la cánula / tubuladura venosa.
 - Hipovolemia.
- Membrana oxigenadora / línea arterial (tubuladura o cánula):
 - Ruptura de la membrana oxigenadora (por obstrucción por trombo en el compartimento sanguíneo intramembrana o línea arterial, o acodamiento de la línea arterial, con aumento de la presión retrógrada y ruptura de la membrana): la sangre entra en el compartimento de gas y se dirige progresivamente a la salida de gas / CO₂ del oxigenador, donde puede salir goteando o acumularse y formar un coágulo. El coágulo puede llegar a obstruir la salida del gas aumentando la presión retrógradamente en dicho compartimento. Cuando la

presión del gas sobrepasa la de la sangre se rompe de nuevo la membrana y éste pasará hacia el compartimento sanguíneo y posteriormente saldrá por la línea arterial hacia el paciente.

- Oclusión de la salida de gas / CO₂ del oxigenador: aumento de presión retrógradamente, con presión del gas superior a la del flujo de sangre a través de la membrana oxigenadora, pasando aire al compartimento sanguíneo por ruptura de la membrana o por sobresaturación de la sangre con creación de burbujas de gas.
- Sobresaturación o aumento significativo de la pO₂ en la sangre (por aumento del flujo/presión del gas por el encima de la presión de la sangre, o si dejamos flujo de gas con la bomba parada): creación de burbujas de gas.
- Otros: entrada de aire en el circuito por perfusiones en el mismo o desajuste de las llaves de tres pasos.

Consecuencias:

- Hipoxemia.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Embolismo aéreo pulmonar.

Actuación:

- Clampar primero la línea arterial (lo más cercano posible al paciente) y parar la bomba (o parar primero la bomba, que solemos tener más a mano, y después clampar la línea arterial).
- Examinar el circuito para detectar el punto de entrada de aire, cerrándolo si es posible, y valorar:
 - Cambio de todo el sistema.
 - Evacuación de aire del circuito.
- Cambiar a parámetros ventilatorios de emergencia.
- Trendelenburg.
- Iniciar sobrecarga de volumen y valorar soporte vasoactivo.
- Valorar suspender heparina y revertir anticoagulación si riesgo vital y/o transfusión de hematíes u otros hemoderivados.

1) Cambio de todo el sistema:

- Clampar línea arterial, parar la bomba y clampar la línea venosa.
- Retirar el circuito.
- Aspirar por la cánula arterial y la venosa para sacar posibles burbujas.

2) Evacuación de aire del circuito, sin necesidad de cambiarlo:

- Si no se ve aire en la línea arterial post-oxigenador (el aire estará en la línea venosa, bomba u oxigenador):

- Rotar la salida de la bomba a las 12' en punto.
- Asegurarse de que está abierto el puerto de salida de aire del oxigenador (en la esquina superior del lado venoso de la membrana, tapón amarillo).
- Aspirar con una jeringa de 60 ml por dicho puerto la sangre y el aire.
- Iniciar la bomba a flujo lento (usando un clamp parcial para ayudar a controlar el flujo) para permitir que salga el aire por dicho puerto del oxigenador.
- Aspirar con una jeringa de 60 ml por el puerto posterior al oxigenador en la línea arterial.
- Recolocar la salida de la bomba a las 6' en punto.
- Reparar el punto de entrada de aire.
- Desclampar y reiniciar la bomba.

- Si se ve aire en la línea arterial post-oxigenador:

- Clampar la línea arterial.
- Aspirar con una jeringa de 60 ml por el puerto post-oxigenador mientras se desclampa parcialmente la línea arterial, para permitir que el aire pueda pasar a la jeringa.
- Reparar el punto de entrada de aire.
- Desclampar y reiniciar la bomba.

Prevención:

- Comprobar la correcta colocación y fijación de las cánulas.
- Comprobar posibles erosiones o cortes en las tubuladuras.
- Comprobar el adecuado purgado de las perfusiones intracircuito y ajuste de las llaves de tres pasos.
- Evitar excesiva oxigenación de la sangre: pO_2 post-oxigenador < 600 mmHg.
- Comprobar que por la salida de gas del oxigenador no se detecte sangre (sí pueden verse gotas de vapor de agua).

9.1.4 BOMBA

Disfunción de la bomba

Causas:

- Presencia de coágulos.
- Bomba mal posicionada.
- Contacto accidental con la bomba.
- Incremento de la temperatura del motor.
- Disminución de la potencia por desgaste.
- Fallo eléctrico del motor o la batería.

Consecuencias / signos de fallo:

- Variaciones en el flujo o necesidad de flujos elevados para una correcta asistencia del paciente, y por lo tanto altas revoluciones de la bomba.
- Cambios en la intensidad o el tono del ruido habitual de la bomba.
- Hipoxia / hipercapnia.
- Hemólisis.

Actuación:

- Cambiar a parámetros ventilatorios de emergencia y examinar el circuito.
- Descartar siempre un fallo del retorno venoso:
 - Hipovolemia: disminuir la rpm y expandir con volumen si las presiones de llenado lo permiten (PVC).
 - Acodadura o mala posición de las cánulas / tubuladuras: revisar, valorar RxT y/o ECO.
 - Resistencias vasculares sistémicas elevadas: mejorar la sedación y/o disminuir las aminas según objetivos hemodinámicos.
 - Problema de tamaño de cánula: cambiar cánula o añadir otro acceso de drenaje para alcanzar el objetivo de flujo extracorpóreo.
- Si coágulos o desgaste: cambiar el sistema.
- Si bomba mal posicionada:
 - Clampar en cualquier punto del circuito.
 - Parar la bomba.
 - Abrir pestaña de la bomba, re-posicionarla y cerrar la pestaña.
 - Iniciar bomba a 1500 rpm y desclampar el circuito.
 - Aumentar gradualmente las rpm hasta alcanzar el objetivo de flujo.
- Si fallo de la batería:
 - Conectar la bomba a la corriente eléctrica de la pared.
- Si fallo del motor eléctrico:
 - Si no se ha parado del todo la bomba:
 - Clampar en cualquier punto del circuito.
 - Parar la bomba.
 - Cambiar el cabezal a la bomba/motor manual.
 - Arrancar la manivela.
 - Buscar nueva bomba / motor (si no podemos obtenerla, sacar al paciente de ECMO).
 - Recolocar el cabezal en la nueva bomba / motor.
 - Iniciar flujo a 1500 rpm y aumentar gradualmente hasta los parámetros previos.

Prevención:

- Colocar la bomba en una posición con riesgo mínimo de contacto con otros dispositivos.
- Vigilar aparición de trombos en el circuito.
- Vigilar variaciones en el flujo sin causa aparente.
- Asegurarse de una correcta posición de la bomba antes del inicio de la asistencia.

Falta de pasta conductora en el sensor de flujo

Si falta pasta conductora aparecerá en la pantalla de la consola (donde se indica el flujo de la bomba) de forma intermitente la palabra “*SIGN*”.

Hay que levantar con cuidado la pestaña negra del sensor de flujo, aplicar más pasta y cerrar de nuevo la pestaña.

Si no desaparece la alarma, valorar si falta presión en la pestaña (al presionar manualmente desaparecerá la alarma). Si es así, llamar al servicio técnico para su recambio, y mientras se puede realizar una presión mediante la aplicación de esparadrapo sobre el sensor.

9.1.5 OXIGENADOR

Fallo del oxigenador

Causas:

- Trombos y depósitos de fibrina en su interior (la más frecuente), por:
 - Deterioro del oxigenador con el paso del tiempo (no suele suceder antes de los 15 días tras su colocación).
 - Descenso o inadecuado control de la anticoagulación.
- Ruptura de la membrana (ver embolismo aéreo).
- Obstrucción de la salida de CO₂ (ver embolismo aéreo).
- Rotura del calentador por:
 - Presión de agua excesiva.
 - Tensión en las mangueras de agua.
 - Defecto de fábrica.

Consecuencias / signos de fallo:

- Reducción de la PaO₂/FiO₂ del ECMO progresivamente hasta niveles < 150.
- Disminución de la pO₂ y aumento de la pCO₂ sin causa clínica aparente (modificación de los parámetros del respirador, empeoramiento de la función pulmonar, aumento del metabolismo por fiebre, convulsiones...). Aumento de la necesidad de flujo de gas para mantener pCO₂ normal.
- Aumento de la Presión pre-oxigenador o del gradiente pre-post oxigenador con Presión post-oxigenador disminuida/constante.
- Hemólisis.
- Si rotura del calentador: pérdida de agua e incapacidad para controlar la temperatura de la sangre a la salida del oxigenador.

Actuación:

- Aumentar FiO₂ y ventilación en el respirador según gasometría.

- Cambio del sistema.
- Si rotura del calentador: apagarlo y calentar al paciente con medidas físicas.

Prevención:

- Vigilar diariamente la aparición de trombos y depósitos de fibrina mediante transiluminación del oxigenador y las tubuladuras, detectando si aumentan de tamaño.
- Vigilar presiones pre y post-oxigenador.
- Vigilar pO_2 / pCO_2 pre y post oxigenador.
- Otros: hemólisis, consumo plaquetario, productos de degradación del fibrinógeno (PDF), etc.

Salida de líquido por oxigenador (por el orificio de salida del CO_2)

Es normal que salgan gotas de vapor de agua. Si esto ocurre podemos realizar un barrido de gas por el oxigenador hasta el puerto de salida aumentando el flujo de gas 6-7 lpm durante unos segundos.

Si hay salida de plasma (espuma amarillenta):

- Si la relación pO_2 / FiO_2 del oxigenador es >150 , realizar gasometría del ECMO cada 4 horas y si disminuye cambiar el sistema
- Si la relación pO_2 / FiO_2 del oxigenador es <150 , cambiar el sistema
- Si hay duda si el líquido es vapor de agua o plasma, realizar al líquido una determinación con tira reactiva urinaria para determinar la existencia de proteínas.

9.1.6 ALTERACIÓN DE LAS PRESIONES DEL ECMO

Cuando existan desviaciones de las presiones máximas habituales hay que hacer un diagnóstico diferencial de las causas más probables para intentar resolver el problema, como queda reflejado en la siguiente tabla.

En el caso de fallo del oxigenador inicialmente no disminuirá el flujo de la bomba, en los demás casos siempre disminuirá el flujo de la bomba.

P succión Óptima - 60 Máx - 80	P preoxigenador Óptima < 250 Máx 250-300	P postoxigenador Óptima < 200 Máx 250-300	Gradiente transmembrana Óptima < 50	Diagnósticos
↑↑	↓↓	↓↓	⇔	Resistencia en la extracción - Cánula acodada. - Cánula con trombo - Cánula pequeña - Hipovolemia - Taponamiento - Hemotórax
↓↓	↓↓	↓↓	↓↓⇔	Fallo bomba - Mecánico - Trombo - Aire
↓↓⇔	↑↑	↓↓⇔	↑↑	Fallo oxigenador - Trombo - Rotura
↓↓⇔	↑↑	↑↑	↓↓⇔	Resistencia en la eyección - Cánula acodada - Cánula con trombo - Cánula pequeña - Movimiento del paciente

9.1.7 RECIRCULACIÓN

La recirculación se define como la porción de sangre que sale de la cánula de reinfusión y retorna inmediatamente al ECMO por la cánula de drenaje sin llegar a pasar por la circulación normal del paciente (el corazón).

Por la naturaleza del ECMO V-V todos los pacientes tendrán algún grado de recirculación, que típicamente se estima en un 30%.

Una recirculación significativa se detectará mediante los siguientes hechos:

- Aumento de la Saturación venosa de drenaje pre-oxigenador ($SvdO_2 > 75-80\%$).
- Disminución de la Saturación arterial del paciente.
- Color de la sangre de drenaje o pre-oxigenador parecida al de la sangre de reinfusión o post-oxigenador, es decir, roja (oxigenada).

Cuando detectemos recirculación significativa deberemos investigar la causa mediante la valoración de los siguientes 4 factores:

1. Posición de las cánulas.

Causa:

Punta de las cánulas de drenaje y reinfusión demasiado cercanas en su colocación inicial o tras cambios en su posición posteriormente (movimientos del paciente, edema del cuello o disminución del grado de insuflación del pulmón tras pasar a parámetros ventilatorios de reposo).

Actuación:

- Añadir ligera tensión a la cánula para evitar que se progrese.
- Reposicionar la cabeza/cuello o la pierna del paciente.
- Retirar unos centímetros la cánula femoral.
- Invertir la dirección del flujo (aunque en teoría un flujo atrio-femoral aumentaría más la recirculación).
- Re-canulación.

2. Flujo de la bomba.

Causa:

A mayor flujo de la bomba se crea mayor presión negativa en la cánula de drenaje y por lo tanto se producirá una mayor recirculación.

Actuación:

Esta relación entre aumento del flujo y aumento de la recirculación es lineal hasta un punto en el que el aumento de flujo seguirá provocando aumento de la recirculación pero disminuirá la porción de flujo que pasa al paciente (flujo efectivo), es decir, que el flujo que pasa al paciente es menor que el que vuelve a la cánula de drenaje. Para detectar si es esto lo que está produciéndose deberemos:

- Disminuir el flujo de la bomba:
 - Si la SaO₂ del paciente mejora o se mantiene, seguir disminuyendo el flujo hasta que disminuya la SaO₂. Cuando esto ocurra significará que estamos en el punto en el que el flujo efectivo al paciente es menor que el flujo de recirculación, y por lo tanto deberemos volver al flujo anterior en el que la SaO₂ mejoraba o se mantenía.
 - Si la SaO₂ del paciente empeora, buscar otras causas de recirculación.
- Otra opción sería disminuir el flujo de la bomba para disminuir la recirculación si el paciente con ese menor flujo se mantiene con oxigenación y ventilación óptimos.

3. Gasto cardiaco.

Causa:

A menor gasto cardiaco se produce una mayor recirculación, ya que disminuye la movilización de la sangre oxigenada reinfundida en la aurícula derecha hacia el corazón y por lo tanto aumenta la proporción de sangre oxigenada que recoge la cánula de drenaje.

Actuación:

- Optimizar precarga y contractilidad miocárdica (inotrópicos).
- Tratar la taquicardia / arritmias (adecuada sedación, antiarrítmicos, cardioversión...).

4. Volumen/tamaño de la aurícula derecha.

Causa:

A menor volumen (y por lo tanto tamaño) de la AD se produce mayor recirculación, ya que es más probable que la sangre oxigenada retorne a la cánula de drenaje (cuando éste está aspirando de una cavidad pequeña, en comparación con una grande).

Actuación:

- Optimización de la volemia / precarga.

9.2 COMPLICACIONES DEL PACIENTE

9.2.1 HIPOXEMIA Y DESATURACIÓN VENOSA

Causas:

- Flujo sanguíneo del ECMO inadecuado (bajo).
- Recirculación significativa: $SaO_2 < 85\%$ y $SvO_2 > 75\%$
- Hiperdinamia (aumento patológico del gasto cardíaco) o aumento del consumo de O_2 ($SaO_2 < 85\%$ y $SvdO_2$ baja): sepsis, fiebre, convulsiones, inadecuada sedación, sobrealimentación.
- Empeoramiento de la función pulmonar nativa.
- Fallo del oxigenador.
- Desconexión del aporte de gas.

Actuación:

- Tratar la causa subyacente.
- Aumentar el flujo sanguíneo: ECMO, DBT, etc...
- Adecuada sedación y bloqueo neuromuscular
- Transfundir para Hb 11-12 g/dl
- Hipotermia activa para T^a 35 °C.

9.2.2 HIPOTENSIÓN

Causas:

- Vasoplejia
- Hipovolemia / sangrado
- TEP
- Hemo/neumotórax
- Taponamiento cardíaco
- Disfunción miocárdica, valvulopatía
- Sepsis

Actuación:

- Tratamiento de la causa subyacente: drenaje pericárdico, tubo endotorácico, etc...
- Fármacos vasoactivos: NA, DA, A, DBT.
- Expansión volumétrica.
- Transfusión / corrección de las alteraciones hematológicas.

9.2.3 HEMORRAGIAS

Causas:

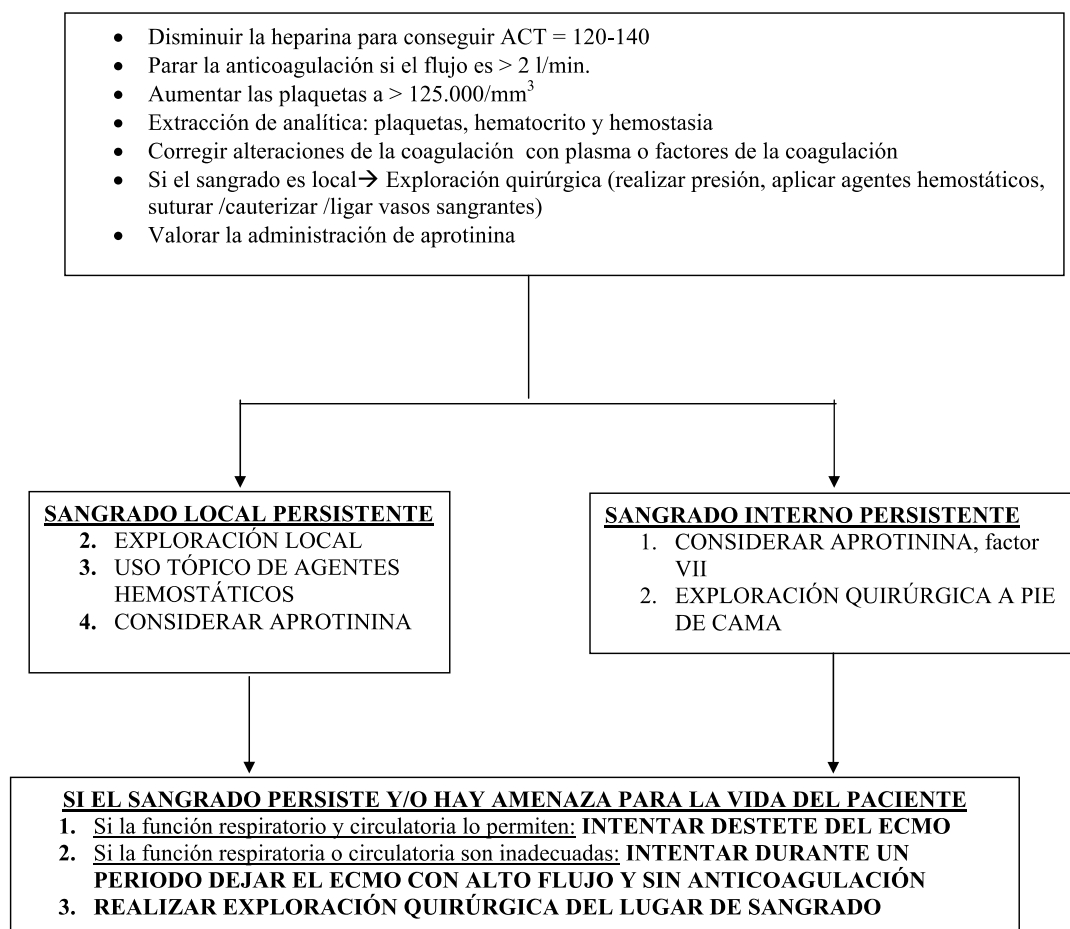
- Sangrado por puntos de canulación.
- Trombopenia
- Coagulopatía
- Fibrinólisis

Prevención:

- Control estricto del ACT.
- Hemograma y coagulación como mínimo cada 24 horas: valorar transfusión de hemoderivados para cumplir objetivos.

Actuación: ver algoritmo.

ALGORITMO EN CASO DE HEMORRAGIAS



9.2.4 CARDIO-PULMONARES

Causas y actuación:

- Neumotórax:
 - Deterioro clínico, tamaño > 20% o crecimiento a lo largo del tiempo: drenaje endotorácico.
 - Estabilidad clínica, tamaño < 20% y no crecimiento a lo largo del tiempo: valorar esperar absorción espontánea porque estamos ventilando al paciente con bajas presiones.
- Hemotórax: drenaje torácico.
- Taponamiento cardiaco: drenaje pericárdico.

Consecuencias:

- Deterioro hemodinámico o respiratorio del paciente.
- Aumento de la presión de succión.

9.2.5 INFECCIOSAS

Pueden producirse a nivel:

- Local en el punto de inserción o herida quirúrgica: curas locales, vigilando signos de infección.
- Sistémica: realizar cultivos de vigilancia frecuentes y solicitar marcadores de infección (procalcitonina y proteína C reactiva) diarios.

9.2.5 HIPOTERMIA

Se define como una temperatura central ≤ 35 °C. Si se dispone de posibilidad de calentar el circuito, incrementar la temperatura hasta corregir la hipotermia. Si no se dispone, proceder a calentar al paciente con medios físicos.

9.2.7 HEMATOLÓGICAS

A. Coagulopatía

Causas:

- La respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por el uso de circuito extracorpóreo puede producir alteraciones en los factores de coagulación por activación de los mismos, agregación y consumo.
- Dilución por expansión volumétrica (sobre todo al inicio de la asistencia).

- La formación de trombos también produce coagulopatía por activación del complemento, las plaquetas, los neutrófilos y los factores de coagulación.

B. Trombopenia

La trombopenia está frecuentemente presente durante la asistencia en ECMO, ya que las plaquetas se activan y agregan en el circuito extracorpóreo (cuerpo extraño), siendo posteriormente secuestradas en el pulmón, hígado y bazo.

Causas:

- Disminución en la producción, aumento en el consumo y secuestro: por la respuesta inflamatoria sistémica asociada al uso de circuito extracorpóreo. El paciente además puede encontrarse en situación de sepsis o shock séptico, potenciándose dichos mecanismos.
- Dilución: por necesidad de expansión volumétrica.
- Hipoxia: inhibe la formación de plaquetas.
- Asociada a heparina.
- Destrucción traumática al pasar las plaquetas por el circuito (bomba...)

Trombopenia asociada a la heparina

Ante la presencia de trombopenia debemos valorar si es secundaria al empleo de la heparina. Para ello utilizamos la escala de puntuación que se describe a continuación.

	2 puntos	1 punto	0 puntos
TROMBOCITOPENIA	↓ relativo >50% o ↓ a valores de 20-100 X10 ⁹ /L	↓ relativo >50% o ↓ a valores de 10-19 X10 ⁹ /L	↓ relativo >50% o ↓ a valores de <10 X10 ⁹ /L
Tiempo exposición heparina-trombocitopenia	5-10 días o ≤1 día si exposición a heparina < 30 días previos	>10 días o ≤1 día si exposición a heparina 30-100 días previos	≤1 día sin exposición previa a heparina
TROMBOSIS	CONFIRMADA	DUDOSA	NO
Otras causas de trombocitopenia	NO	DUDOSA	CONFIRMADA

- Alta probabilidad: 6 – 8 puntos
- Probabilidad intermedia: 4 – 7 puntos
- Baja probabilidad: 0 – 3 puntos

Si la probabilidad es alta o intermedia:

- Suspender heparina

- Anticoagulación alternativa
 - Heparinoides (fondaparinux)
 - Inhibidores directos de la trombina (bivaliridina, argatroban)
- Solicitar detección de anticuerpos contra el complejo heparina – factor plaquetario 4

Si la probabilidad es baja:

- No suspender la heparina
- Valorar otros diagnósticos

C. Anemia

La causa más frecuente es el sangrado o la hemodilución, pero también puede producirse por hemólisis.

Hemólisis

Tanto la bomba como el circuito y el oxigenador pueden inducir la presencia de hemólisis traumática intravascular (destrucción de hematíes), que favorecerá la producción de coágulos en el sistema.

Para su detección y diagnóstico se debe monitorizar c/24h: hemograma (anemia), LDH (aumentada), Br indirecta (aumentada), Hb libre (> 0.1 g/L) y D-dímero (aumentado). Solicitaremos también c/48h haptoglobina (disminuida o ausente) y frotis de sangre periférica para valorar la presencia de esquistocitos.

Deberemos revisar si existe elevada presión de succión o malfuncionamiento de la bomba o el oxigenador (trombos).

En caso de detectarse seguir el protocolo de hemólisis descrito a continuación.

ALGORITMO EN CASO DE HEMÓLISIS

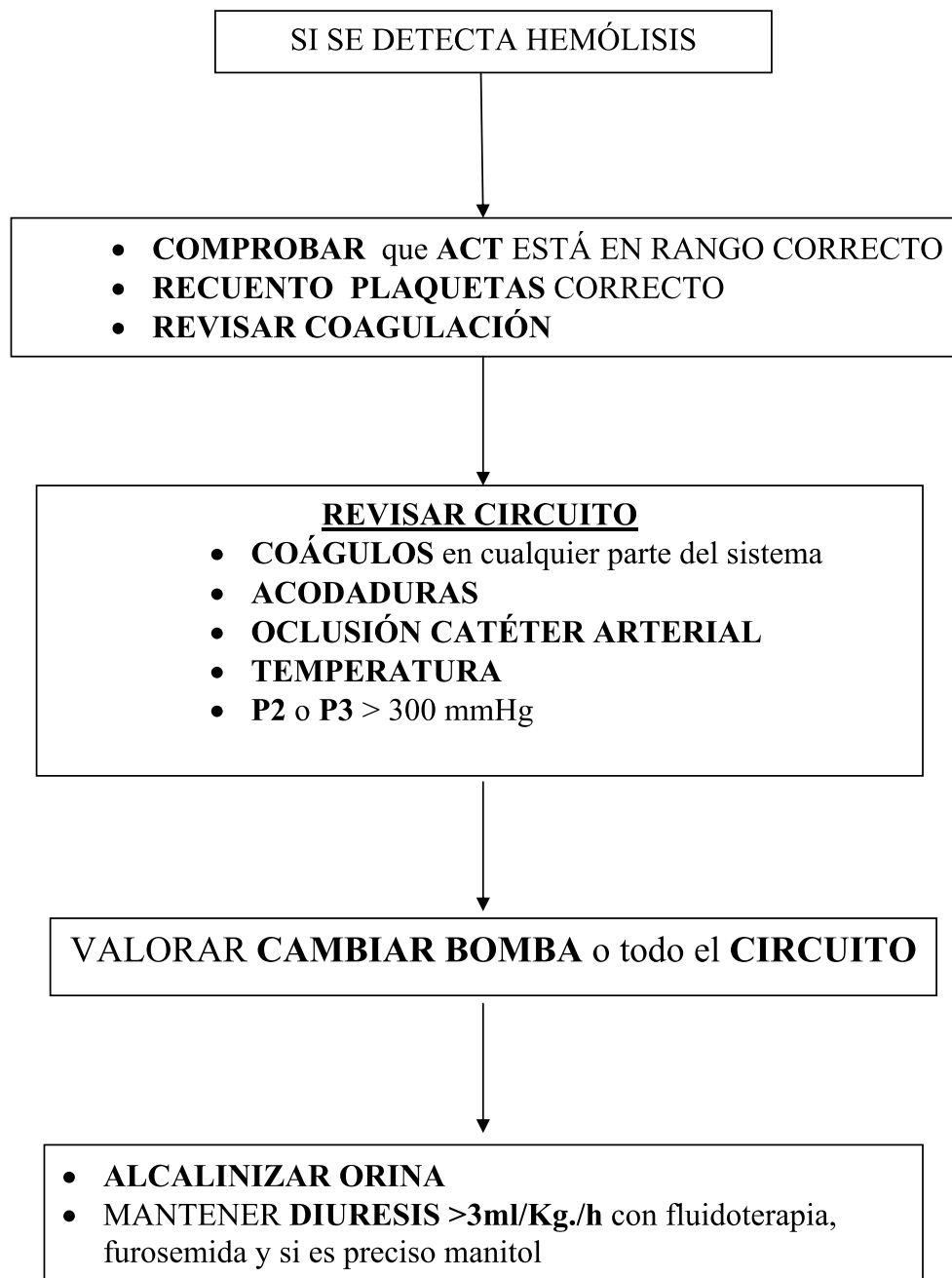


TABLA RESUMEN DE LAS COMPLICACIONES

Signos / síntomas	Posibles causas	Intervención
Disminución SaO ₂	Fallo del oxigenador (trombos, ruptura membrana con salida de sangre por salida de CO ₂ ...) - Aumento P ₂ , P ₃ = o aumentada - Aumento Δ P ₂ -P ₃ - pO ₂ /FiO ₂ oxigenador < 150 - Disminución pO ₂ post-oxigenador	Cambiar oxigenador
	Desconexión aporte de gas	Revisar conexión gas
	Flujo sangre circuito inadecuado	Aumentar flujo sangre circuito
	Recirculación aumentada - SvO ₂ > 75-80%	Revisar posición cánulas Valorar cambiar dirección drenaje o a VA Disminuir flujo sangre Optimizar GC (ECO-TT) Optimizar volemia
	Aumento consumo oxígeno (disminución SvO ₂ línea venosa) - Fiebre, convulsiones, sepsis, inadecuada sedación..	Sedación/parálisis, hipotermia, transfusión...
	Sangrado	Transfusión, sobrecarga de volumen, corrección coagulopatía y/o trombopenia
	Empeoramiento función pulmonar	RxT, restricción hídrica, tto sepsis, esperar mejoría...

Signos y síntomas	Posibles causas	Intervención
Disminución SvdO ₂ (línea venosa) < 60%	Flujo sangre circuito inadecuado Aumento consumo oxígeno	Aumentar flujo sangre circuito Sedación/parálisis, hipotermia, transfusión...
Aumento SvdO ₂ (línea venosa) > 75-80%	Recirculación aumentada	Revisar posición cánulas Valorar cambiar dirección drenaje o a VA. Disminuir flujo sangre Optimizar GC (ECO-TT) Optimizar volemia
Hipotensión	Vasoplejía Hipovolemia / sangrado TEP Hemo/neumotórax Taponamiento cardiaco Disfunción miocárdica, valvulopatía Sepsis	Vasopresores Transfusión, sobrecarga ECO-TT, TAC Tubo endotorácico ECO-TT, drenaje pericárdico ECO-TT, inotrópicos Tto sepsis
Aumento P succión (> -80)	Cánula/línea venosa acodada Cánula/línea venosa con trombos Hipovolemia Neumotórax Taponamiento cardiaco Tamaño cánula venosa inadecuado	Revisar Cambiar circuito Sobrecarga de volumen Drenaje torácico Drenaje pericárdico Cambiar cánula venosa o añadir otra cánula de drenaje

Signos y síntomas	Posibles causas	Intervención
Aumento P pre-oxigenador (grad transmembrana > 50)	Fallo del oxigenador (trombo)	Cambio del oxigenador
Aumento P post-oxigenador	Cánula/línea arterial acodada Cánula/línea arterial con trombos Paciente incorporado, movimientos Tamaño cánula arterial inadecuado	Revisar Cambiar circuito Sedación, analgesia Cambiar cánula arterial
Disminución presiones	Fallo de la bomba (mecánico, o aire trombo)	Revisar, cambiar bomba o circuito
Entrada de aire	Decanulación Rotura del circuito Desajuste conexión línea de succión Cavitación, sobresaturación Rotura membrana	Clampar línea arterial, parar la bomba y sacar aire o cambiar el circuito

10. “DESTETE” Y RETIRADA DEL ECMO

Cuando el paciente recupere o mejore la función pulmonar nativa se llevará a cabo una prueba de destete con posterior decanulación y retirada del sistema ECMO si es bien tolerada. Para el destete del ECMO V-V disminuirémos solamente la FiO_2 y el flujo de gas del sistema, sin necesidad de disminuir el flujo de la bomba, ya que el soporte del paciente es sólo respiratorio.

10.1 **CRITERIOS DE DESTETE**

- Mejoría radiológica.
- Mejoría de la oxigenación con:
 - $\text{FiO}_2 \text{ ECMO} \leq 50\text{-}60\%$
 - $\text{FiO}_2 \text{ Paciente} \leq 50\text{-}60\%$ y $\text{pO}_2 / \text{FiO}_2 > 200$.
- Mejoría de la ventilación:
 - $\text{pH} > 7.30$, $\text{pCO}_2 < 50$.
- Estabilidad clínico-analítica.

10.2 **PRUEBA DE DESTETE**

- Cambiar el respirador a parámetros ventilatorios mínimos:
 - FiO_2 0.4-0.6
 - Ppico 25-30; $\text{Pmeseta} < 25 \text{ cmH}_2\text{O}$ (en PCV o CMV).
 - PEEP 5-10
 - FR 15 – 20
- Disminución progresiva del soporte respiratorio del ECMO, asegurando una adecuada oxigenación y ventilación del paciente con monitorización continua de la SaO_2 / pCO_2 y controles gasométricos frecuentes:
 - FiO_2 del ECMO (bajar de 20 en 20%), manteniendo como mínimo $\text{SaO}_2 > 90\%$, $\text{pO}_2 > 60$ y $\text{pO}_2/\text{FiO}_2 > 200$.
 - Flujo de gas (bajar de 0.5 en 0.5 ml/min), manteniendo como mínimo $\text{pH} > 7.30$ y $\text{pCO}_2 < 50$.
- Cuando lleguemos a una FiO_2 del ECMO del 21% suspenderemos el flujo de gas, debiendo esperar al menos 15-20 min para asegurarnos de que no haya ningún intercambio residual de O_2 en la membrana oxigenadora (para comprobarlo podemos sacar Saturación pre-oxigenador y post-oxigenador, que serán iguales).
- Asegurar una correcta oxigenación y ventilación del paciente, así como estabilidad clínica, durante al menos 2-3 horas (dependerá del criterio médico, pudiéndose ampliar hasta 24h), momento en el que podremos proceder a la retirada del sistema ECMO.

10.3 **DECANULACIÓN**

- Preparar al paciente para la decanulación:
 - Adecuada sedoanalgesia.

- Disponer de analítica completa.
 - Valorar transfusión o reserva de hemoderivados.
 - Valorar necesidad de fármacos vasoactivos.
 - Valorar antibioterapia profiláctica 30 min antes de la decanulación y mantenerla durante 24h.
 - Suspender la perfusión de heparina 20 min antes de la decanulación.
 - Avisar al cirujano cardíaco si se precisó de disección y/o reparación vascular durante la canulación inicial.
 - Preparar el material para la decanulación: campo estéril, gasas ...
- Clampar (doble) líneas arterial y venosa, y parar la bomba.
- Retirar cánulas:
 - Canulación con técnica de Seldinger: retirar cánula y comprimir 20 min sobre el punto de inserción para hacer hemostasia.
 - Canulación quirúrgica: se retirarán las cánulas por el cirujano cardíaco.
- Curar las heridas de inserción, revisar puntos de sangrado, reversión de la anticoagulación, estabilidad clínica.

10.4 FRACASO DEL DESTETE

Si el paciente no tolera la prueba de destete deberemos investigar, revisar e intentar tratar las posibles causas:

- Destete precoz: esperar una mayor mejoría de la función pulmonar nativa del paciente.
- Insuflación pulmonar inadecuada: revisar los parámetros ventilatorios y valorar aumentar la presión/volumen tidal o la PEEP para mejorar el reclutamiento pulmonar.
- Infección pulmonar: revisar RxT, sacar cultivos, optimizar tratamiento antibiótico y esperar al destete del ECMO según evolución.
- Hipertensión pulmonar: valorar tratamiento con vasodilatadores (sildenafil, óxido nítrico) y replantear la recuperabilidad del paciente.
- Pneumotórax, hemotórax, derrame pleural: tratamiento dirigido.
- Irrecuperabilidad: valorar futilidad terapéutica y necesidad de retirada de las medidas de soporte del paciente.

MATERIAL DE LA CAJA QUIRÚRGICA PARA LA CANULACIÓN

Mosquitos 4
 Crile 4 (20/25)
 Pinza vascular de Bakey 2 (20/25)
 Pinza atraumática de disección 2 (20)
 Pinzas de tubo 2 (24)
 Tijeras Metzenbaum 1
 Aspirador Yankauer desechable
 Contenedor (ampolla metálica) 2
 Porta agujas 1
 Mango de bisturí 1

CARRO MÓVIL DEL ECMO

2 Sábanas fenestradas
 2 Introdutores 7/8Fr
 4 presurizadores
 6 bolsas de paños estériles (x2)
 5 apósitos hidrocoloides
 4 llaves de 3 pasos
 1 suero de lavado
 6 pinzas de tubo (2 estériles)
 6 suturas de aguja recta
 6 hojas de bisturí nº 11
 6 paquetes de gasas estériles
 6 paquetes de compresas estériles
 1 catéter de Shaldon

1 válvula de PEEP

Guantes estériles de distintos tamaños

Gorros

Mascarillas

Batas estériles

KIT DE EMERGENCIA:

- 8 Clamps.
- 2 Jeringas de 60 ml con conexión luer lock.
- 2 Conexiones cánula-tubuladura.
- 2 Conexiones tubuladura-tubuladura 3/8.
- Conexión en Y para 3/8.
- Pasta conductora.

EN LA HABITACIÓN

1 monitor multiparamétrico para sistema

Tomas dobles de vacío y oxígeno

Hemochoirn y cubetas

NHC:

FECHA:**DIAGNOSTICO:**[illegible]

PARAMETROS VENTILATORIOS										
V TIDAL										
P PICO										
P MESETA										
PEEP										
FiO ₂										
COMPLIANCE										
MODULO VENTILATORIO										
FRECUENCIA RESP.										
REVISION CIRCUITO, CANULAS Y MEMBRANA	MAÑANA		TARDE		NOCHE					
MONITORIZACIÓN DURANTE LA ECMO (LOS OBJETIVOS Y CONTROLES SE INDIVIDUALIZAN CON CADA PACIENTE):										
MONITORIZACIÓN CLÍNICA:										
MONITORIZACIÓN TÉCNICA: VIGILAR (Y AVISAD) SI:										
<ul style="list-style-type: none"> - SE PRODUCEN CAMBIOS DE MÁS DE 50 mmHg en las presiones. - LA DIFERENCIA DE PRESIONES PRE-POST: BIEN <50, RECOMENDABLE <70-80 mmHg, >100 CRITICO. - AVISAD SI PRESIÓN DE SUCCIÓN > de - 20 mmHg. (límite, - 80 adultos) 										

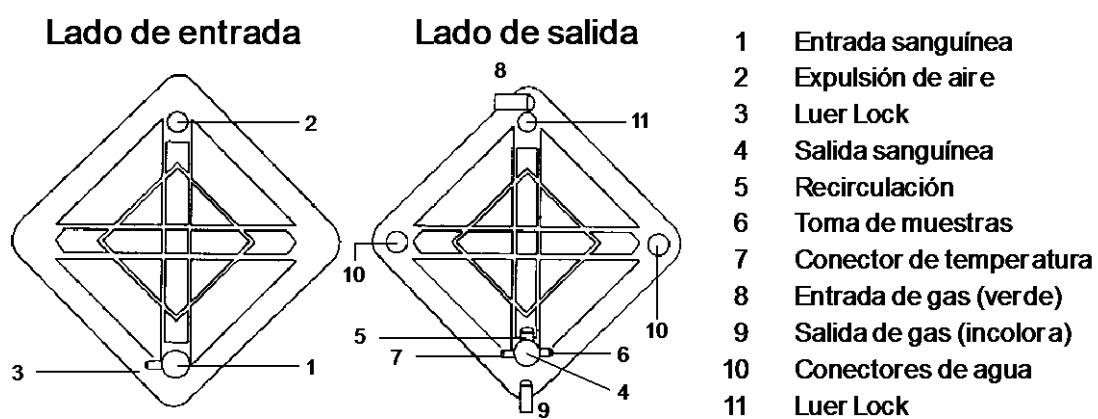
CONTROLES:**CADA HORA:**

- Rellenar los datos de la hoja anterior
- ACT (inicialmente cada 15 min hasta que se estabilicen las cifras, ver protocolo)
- Gases del paciente cada 1-2h según indicación MG
- Revisar todo el circuito
- Tª del agua

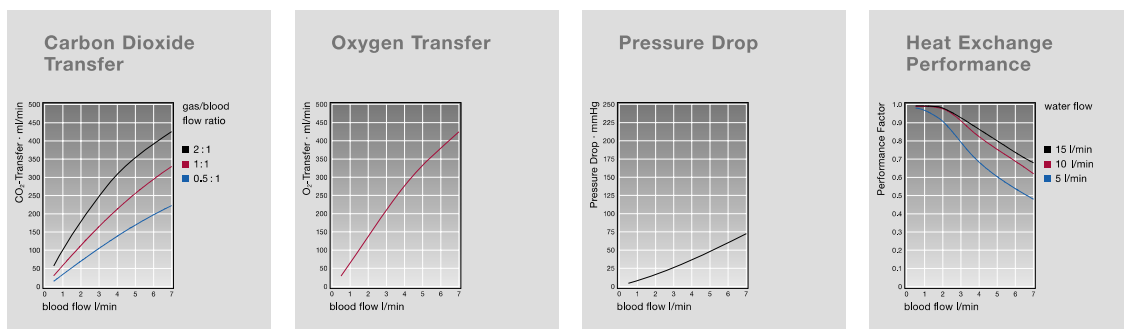
CADA 8-12 HORAS:

- Hemograma, Bioquímica, Coagulación (ver protocolo)
- Gases pre/postmembrana
- Calibrar SvO2%
- Comprobar que hay hemoderivados disponibles en banco.

OXIGENADOR JOSTRA QUADROX PLS DE MAQUET



Tasa de flujo sanguíneo	0,5 – 7 l/m
Tasa de flujo de gas máxima recomendada	15 l/min
Superficie de la membrana de oxigenación	1,8 m ²
Volumen total de llenado	250 ml
Superficie del intercambiador de calor	0,60 m ²
Tamaño de los conectores de entrada y salida sanguínea	3/8"
Tamaño de los conectores de recirculación y gas	1/4"
Tamaño de los conectores de la toma de agua	1/2"
Tamaño de los conectores de la conexión de agua	1/2" Acoplamiento tipo, Hansen
Extracción de muestras	Luer-Lock

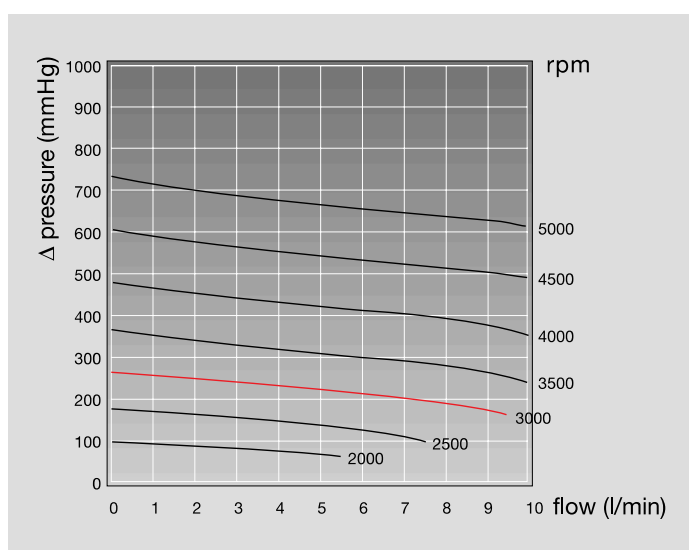


BOMBA CENTRÍFUGA ROTAFLOW DE MAQUET



Technical Data		ROTAFLOW Centrifugal Pump
Priming volume		32 ml
Surface		190 cm ²
Diameter of rotor		50 mm
Flow rate		0–10 l/min
Connectors		3/8"
Material		Polycarbonate

ROTAFLOW Console	
RPM speed	0–5000 RPM
Resolution of display	0.01 l/min
Flow rate	0–9.9 l/min
Dimensions	180 x 380 x 240 mm
Weight	approx. 15 kg

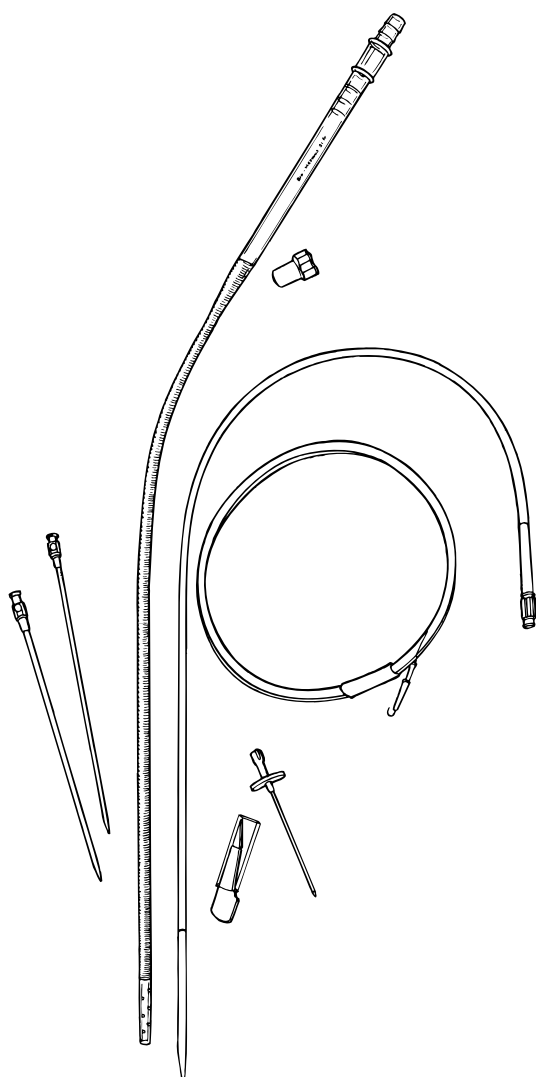


CALENTADOR HU 35 DE MAQUET



Technical Data	HU 35
Operating voltage	230 V, 50 Hz
Power consumption	530 W
Setting range for water temperature	33 – 39 °C
Water content	approx. 0.7 / 1.4 l (MIN / MAX)
Pumping level	10 W (max. 3 – 5 l/min, 0.34 bar)
Heating capacity	500 W
Weight including water	approx. 9 kg
Noise level	approx. 35 dB (A)
Alarm level	> 65 dB (A)
Dimensions (W x H x L):	approx. 200 x 290 x 330 mm

**KIT CÁNULAS ARTERIAL Y VENOSA DE BIOMEDICUS
(Medtronic)**



Bio-Medicus® One Piece Femoral Cannula Kits

These kits provide the appropriate size femoral arterial or venous cannula for femoral access cardiopulmonary bypass. These Bio-Medicus® cannulae are available with Carmeda® BioActive coating and are designated with a “CB” prefix. Designed for percutaneous or direct visualization insertion, these kits contain the following insertion components:

- 1 - Femoral (arterial or venous) cannula with introducer
- 1 - Hemostasis cap
- 1 - 18 ga Seldinger style needles
- 1 - 8/10 Fr (2.7/3.3 mm) stepped dilator
- 1 - 12/14 Fr (4.0/4.7 mm) stepped dilator
- 1 - 0.038 in (0.1 cm) x 150 cm guidewire (venous cannulae)
- 1 - 0.038 in (0.1 cm) x 100 cm guidewire (arterial cannulae)
- 1 - #11 scalpel blade

1 kit per carton

17 in (43.2 cm) overall length arterial with 7.1 in (18 cm) tip

Vented 3/8 in (0.95 cm) connector

96530-015 15 Fr (5.0 mm)

CB96535-015

96530-017 17 Fr (5.7 mm)

CB96535-017

96530-019 19 Fr (6.3 mm)

CB96535-019

96530-021 21 Fr (7.0 mm)

CB96535-021

Non-vented 1/2 in (1.27 cm) connector with radiopaque marker, no hemostasis cap

96540-023 23 Fr (7.7 mm)

CB96540-023

30 in (76.2 cm) overall length venous with 19.7 in (50 cm) tip

Non-vented 3/8 in (0.95 cm) connector

96600-015 15 Fr (5.0 mm)

CB96605-015

96600-017 17 Fr (5.7 mm)

CB96605-017

96600-019 19 Fr (6.3 mm)

CB96605-019

96600-021 21 Fr (7.0 mm)

CB96605-021

96600-023 23 Fr (7.7 mm)

CB96605-023

Anexo II. Escalas de gravedad

Escala de gravedad SOFA

Puntuación SOFA					
Parámetro	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO₂ / FiO₂	> 400	<400	<300	<200*	<100*
Renal: Creatinina sérica	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ó < 500 ml/día	>5 ó < 200 ml/día
Hepático: Bilirrubina sérica (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascular: PAM / fármacos (μgr/kg/min)	TA normal	PAM <70	Dobutamina ó dopamina <5	Dopamina > 5 ó noradrenalina <0.1	Dopamina >15 ó noradrenalina >0.1
Hematológico: Plaquetas (x μ/L)	>150	<150	<100	<50	<20
Neurológico: Puntuación escala Glasgow	15	13-14	10-12	7-9	<6

* solo se valorará si precisan ventilación mecánica

Puntuación APACHE II									
APS (A)	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (º C)	>40,9	39-40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	< 30
PAM (mmHg)	>159	130-150	110-129		70–109		50–69		< 50
FC (lat/m)	>179	140-179	110-129		70–109		55–69	40–54	< 40
FR (resp/min)	>49	35-49		25–34	12–24	10-11	6–9		< 6
Oxigenación	FiO2>0.5 AaDO2				< 200		200–499	350-499	>499
	FiO2<0.5 paO2				> 70	61-70		56–60	< 56
PH arterial	>7,69	7,6-7,69		7,5–7,49	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15
Na plasma (mEq/l)	>179	160-179	155-159	150–54	130–149		120–129	111-119	< 111
K plasma (mEq/l)	>6,9	6-6,9		5,5–5,9	3,5–5,5	3,0–3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina (mg/dl)	>3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6–1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46–49	30 -45,9		20–29		< 20
Leucocitos (µll)	>39,9		20-39,9	15–14,9	3–14,9		1–2,9		< 1
Glasgow	15 puntos – puntuación en GCS								
Edad	<44 = 0 puntos		45 – 55 = 2 puntos		55 – 64 = 3 puntos		65 – 74 = 5 puntos		> 75 = 6 puntos
Enfermedad crónica		Postoperatorio programado 2 puntos			Postoperatorio urgente o ingreso médico 5 puntos				
Hepática (cirrosis, hipertensión portal o fallo hepático previo), cardiovascular (angina o disnea IV de la NYHA), renal (diálisis crónica), respiratorio (EPOC con hipercapnia, policitemia o HTP), inmunodeficiencia crónica o tratamiento inmunosupresor)									
Puntos APS = A + B		GCS = B	edad = C	enfermedad crónica = D		Puntos APACHE = A+B+C+D			

DA-a O2: (713 x FiO2 – PCO2 / 0,8) – PO2; BUN : Urea / 2,14